

09/647772

PCT/JP99/01939

日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

09.04.99

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application:

1998年 4月10日

REC'D 31 MAY 1999

WIPO PCT

出願番号
Application Number:

平成10年特許願第098635号

出願人
Applicant (s):

協和醗酵工業株式会社

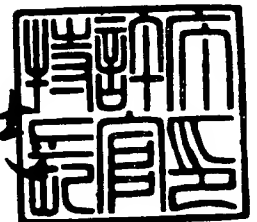
PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1999年 5月14日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

伴佐山 建志



出証番号 出証特平11-3030749

【書類名】 特許願

【整理番号】 H09-1654K5

【提出日】 平成10年 4月10日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A23P 1/00

【発明の名称】 錠剤の製造方法及び錠剤

【請求項の数】 18

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都板橋区坂下2-30-15

 【氏名】 森元 博之

【発明者】

 【住所又は居所】 静岡県裾野市茶畑495-15

 【氏名】 早川 栄治

【発明者】

 【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町竹原47-1

 【氏名】 太田 元洋

【発明者】

 【住所又は居所】 静岡県三島市加茂71-11

 【氏名】 森本 清

【発明者】

 【住所又は居所】 静岡県沼津市大平2874-752

 【氏名】 渡邊 靖

【発明者】

 【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町中土狩557-52

 【氏名】 後藤 知彦

【特許出願人】

 【識別番号】 000001029

 【氏名又は名称】 協和醗酵工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100087664

【弁理士】

【氏名又は名称】 中井 宏行

【電話番号】 0797-81-3240

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 不要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 錠剤の製造方法及び錠剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 臼と上下 1 組の杵とを用いて、少なくとも、有効成分と賦形剤とを含む錠剤を製造する、錠剤の製造方法であって、

前記有効成分と前記賦形剤とを均一に混練した成形材料を準備する工程と、

前記臼及び上下 1 組の杵を、散布室内に收容し、前記散布室内に、空気脈動波を発生させるとともに、滑沢剤を噴霧して、前記散布室内に收容された臼及び上下 1 組の杵の表面に、前記滑沢剤を塗布する工程と、

前記滑沢剤が表面に塗布された臼と上下 1 組の杵とを用いて、前記成形材料を打錠する工程とを備える、錠剤の製造方法。

【請求項 2】 前記散布室内に噴霧する滑沢剤の噴霧量を、一錠剤当り、0.001 重量%以上 0.1 重量%未満とした、請求項 1 に記載の錠剤の製造方法。

【請求項 3】 臼と上下 1 組の杵とを用いて、少なくとも、有効成分を含有する顆粒を含む錠剤を製造する、錠剤の製造方法であって、

少なくとも、前記顆粒を含む成形材料を準備する工程と、

前記臼及び上下 1 組の杵を、散布室内に收容し、前記散布室内に、空気脈動波を発生させるとともに、滑沢剤を噴霧して、前記散布室内に收容された臼及び上下 1 組の杵の表面に、前記滑沢剤を塗布する工程と、

前記滑沢剤が表面に塗布された臼と上下 1 組の杵とを用いて、前記成形材料を打錠する工程とを備える、錠剤の製造方法。

【請求項 4】 前記散布室内に噴霧する滑沢剤の噴霧量を、一錠剤当り、0.001 重量%以上 0.1 重量%未満とした、請求項 3 に記載の錠剤の製造方法。

【請求項 5】 前記有効成分を含有する顆粒が、有効成分を含有する部分を皮膜で覆った顆粒である、請求項 3 または請求項 4 に記載の錠剤の製造方法。

【請求項 6】 前記有効成分を含有する顆粒が、基剤マトリックス中に有効成分を含有させている顆粒である、請求項 3 または請求項 4 に記載の錠剤の製造方法。

【請求項 7】 前記臼及び上下 1 組の杵を、散布室内に收容し、前記散布室内に

、空気脈動波を発生させるとともに、滑沢剤を噴霧して、前記散布室内に収容された臼及び上下1組の杵の表面に、前記滑沢剤を塗布する工程と、

前記滑沢剤が表面に塗布された臼と上下1組の杵とを用いて、前記成形材料を打錠する工程とを、連続して行うことを特徴とする、請求項1～6のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

【請求項8】前記杵及び臼として、刻印や割線入りの錠剤又は異形錠剤の雌型を構成する杵及び臼を使用することを特徴とする、請求項1～7のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

【請求項9】前記滑沢剤が表面に塗布された臼と上下1組の杵とを用いて、前記成形材料を打錠する工程の打錠圧が、低圧であることを特徴とする、請求項1～8のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

【請求項10】有効成分を含む錠剤本体の表面にのみ滑沢剤を有し、且つ、前記滑沢剤の使用量が、一錠剤当り、0.0001重量%以上0.2重量%以下とされている、錠剤。

【請求項11】賦形剤中に有効成分を含有する顆粒を含む錠剤本体の表面にのみ滑沢剤を有する、錠剤。

【請求項12】前記有効成分を含有する顆粒が、有効成分を含有する部分を皮膜で覆った顆粒である、請求項11に記載の錠剤。

【請求項13】前記有効成分を含有する顆粒が、基剤マトリックス中に有効成分を含有させている顆粒である、請求項11に記載の錠剤。

【請求項14】前記滑沢剤の使用量が、一錠剤当り、0.0001重量%以上0.2重量%以下とされている、請求項11～13のいずれかに記載の錠剤。

【請求項15】前記錠剤本体の表面に、前記錠剤本体を分割するための割線を設けた、請求項10～14のいずれかに記載の錠剤。

【請求項16】前記錠剤本体の形状が、異形であることを特徴とする、請求項10～15のいずれかに記載の錠剤。

【請求項17】前記滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウムであることを特徴とする、請求項10～16のいずれかに記載の錠剤。

【請求項18】錠剤本体の崩壊時間又は有効成分の溶出時間の標準偏差が、平

均崩壊時間又は有効成分の平均溶出時間の15%以内である、請求項10～17のいずれかに記載の錠剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、錠剤の製造方法及び錠剤に関し、特に、目的の部位で、直ちに、錠剤が崩壊する錠剤の製造方法、スティッキング等を生じることなく刻印や割線入りの錠剤又は異形錠剤を製造することのできる錠剤の製造方法、錠剤中に顆粒を含有する錠剤（いわゆるマルチプルユニット錠）を顆粒の機能を損なうことなく容易に製造することができる錠剤の製造方法、生体の標的部位で直ちに崩壊する錠剤、錠剤中に含まれる顆粒の機能が損なわれていない顆粒を含有する錠剤、並びに、徐放性等の機能を付与した錠剤であって、分割しても、そのような機能が損なわれることのない錠剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

錠剤やカプセル剤は、携帯及び服用の上で極めて便利な製剤であり、特に、錠剤は、カプセル剤に比べ、水等とともに服用する際に、水等に浮くことがないので、老人や患者にとって服用しやすく、製造コストを低く抑えることができる等の種々の利点があり、内服用、口腔用等として最も汎用されている剤形である。

【0003】

近年、医薬品の錠剤として、製品を一見して識別できるようにするため、錠剤の形状を、円形錠とは異なる形状にした異形錠剤や、錠剤に、会社名や薬品コードを刻印した錠剤や、錠剤に割線を設け、割線に従って錠剤を割ることで、患者の年齢や体重に合わせて最適な投与量の薬剤を患者に投与できるようにした割線入りの錠剤が急速に普及している。

【0004】

また、錠剤には、粉末または顆粒を圧縮成形しただけの素錠、打錠した錠剤の表面に持続性、徐放性、速放性、胃溶解性、腸溶解性、苦み防止などの目的で皮膜を施したコーティング錠、疎水性または親水性の放出抑制物質の基剤マトリッ

クス中に、有効成分を分散させて打錠したマトリックスタイプの錠剤（シングルユニット錠）や、図 15（a）に示したような、有効成分を含有する顆粒 102、賦形剤 103 及び滑沢剤 104 等を均一に混練した成形材料を打錠して製造した、顆粒を含有する錠剤（マルチプルユニット錠）101 等がある。

【0005】

錠剤（マルチプルユニット錠）101 中に含まれる、有効成分を含有する顆粒 102 の各々としては、錠剤 101 の 1 回の服用で一定時間一定量の有効成分が連続的に放出されるようにしたり、例えば、顆粒 102 が腸等の目的の部位で溶けるようにするために、図 15（b）に示したような、有効成分を含有する部分 102 a が、徐放性または腸溶性等の皮膜 102 b で覆われたものや、また、図 15（c）に示したように、例えば、油脂、ワックス、ワセリン等に水に不溶性の基剤や、シリコーンゴム、プラスチック等の疎水性高分子材料等の基剤マトリックス 102 d 中に有効成分 102 c を分散させ、基剤マトリックス 102 d からの有効成分 102 c の放出にともなって、基剤マトリックス 102 d の界面が後退し、有効成分 102 c が持続的に放出されるようにした顆粒等が用いられている。

【0006】

従来、このような刻印や割線入りの錠剤又は異形錠剤や、顆粒を含有する錠剤（マルチプルユニット錠）は、一般に、内部滑沢法や外部滑沢法により製造されている。

ここに、内部滑沢法は、打錠機の杵と臼とを用いて成形材料を打錠して錠剤を製造する工程において、杵や臼に、打錠する成形材料が付着したり、杵臼間にギシツキが生じたりするのを防止して、円滑な打錠が行えるようにするためや、錠剤に、スティッキングやキャッピングやラミネーションを生じた不良品が発生するのを防止する目的として、打錠する成形材料中に、有効成分や賦形剤の他に、ステアリン酸マグネシウム、ラウルリ硫酸ナトリウム、タルク等の滑沢剤を混練し、これを圧縮成形して錠剤を製造する錠剤の製造方法をいう。

【0007】

また、外部滑沢法としては、例えば、特公昭 41-11273 号公報や、特開

昭 56-14098 号公報に記載の錠剤の製造方法が、既に、提案されている。

図 16 は、特公昭 41-11273 号公報に記載の錠剤の製造方法を概略的に示す工程図である。

この錠剤の製造方法は、錠剤化すべき材料の所定量を臼内に充填する工程と、臼内に充填された材料を上下 1 組の杵を用いて圧縮して、錠剤化する工程と、錠剤を排出する工程とを備える、錠剤の製造方法において、図 16 (a) に示すように、臼 51 内に成形材料を充填する工程の前段の工程として、臼 51 の上方所定位置に、滑沢剤 L を噴射する噴射ノズル 59 を設置し、噴射ノズル 59 が設置された位置にきた臼 51 に対応して設けられた上杵 53 の下端面 53 s 及び下杵 54 の上端面 54 s に対して、噴射用ノズル 59 から滑沢剤 L を噴射させて、滑沢剤 L を塗布し、その後、図 16 (b) に示すように、臼 51 内に成形材料を充填し、臼 51 内に充填された成形材料 m を、図 16 (c) に示すように、下端面 53 s に滑沢剤 L が塗布された上杵 53 と、上端面 54 s に滑沢剤 L が塗布された下杵 54 とを用いて圧縮し、錠剤を製造するようにしている。

【0008】

尚、図 16 中、52 で示す部材は、臼 51 を設けた、回転テーブルを示している（以下、図 17 及び図 18 において同じ）。

また、図 17 は、特開昭 56-14098 号公報に記載される、錠剤の製造方法を概略的に示す工程図である。

この錠剤の製造方法は、臼 51 内に成形材料を充填する工程の前段工程において、臼 51 の上方所定位置に、滑沢剤 L を散布する散布器 56、及び、エアを噴射するノズル 59 を設け、図 17 (a) に示すように、散布器 56 が設置された位置にきた臼 51 に、散布器 56 内に滑沢剤 L を散布することで、図 17 (b) に示すように、この臼 51 に対応して設けられた下杵 54 の上端面 54 s に滑沢剤 L を載置した後、図 17 (c) に示すように、ノズル 59 が設けられた位置で、ノズル 59 から下杵 54 に対して圧縮エアを噴射して、下杵 54 の上端面 54 s 上に載置されている滑沢剤 L を上方へ吹き飛ばして離散させ、この離散した滑沢剤 L を臼 51 の内周面 51 s や上杵 53 の下端面 53 s に付着させ、その後、臼 51 の内周面 51 s、上杵 53 の下端面 53 s 及び下杵 54 の上端面 54 s に

滑沢剤Lが塗布臼51、上杵54及び下杵54を用いて、成形材料mを圧縮して錠剤を製造するようにしている。

【0009】

また、図18は、特開平7-124231号公報に記載の錠剤の製造方法を概略的に示す工程図である。

この錠剤の製造方法は、臼51内に成形材料を充填する工程の前段工程において、臼51の上方に、空気脈動波発生装置57が接続され、且つ、滑沢剤Lを噴射する噴射用ノズル53が設置された散布室58を設置し、図18(a)に示すように、散布室58が設置された位置にきた臼51に、空気脈動波発生装置57を駆動して、散布室58内に空気脈動波を発生させるとともに、噴射用ノズル59から滑沢剤Lを臼51の内周面51s、上杵53の下端面53s、及び、下杵54の上端面54sに塗布した後、図18(b)に示すように、臼51内に成形材料mを充填し、その後、図18(c)に示すように、下端面53sに滑沢剤Lが塗布された上杵53と、上端面54sに滑沢剤Lが塗布された下杵54とにより、成形材料mを圧縮して錠剤を製造するようにしている。

【0010】

特開平7-124231号公報に記載の錠剤の製造方法は、臼51、上杵53及び下54の表面に滑沢剤Lを塗布する工程において、空気脈動波を利用するようにしたことで、特公昭41-11273号公報や、特開昭56-14098号公報に記載の製造方法に比べ、空気脈動波の作用により、滑沢剤Lを均一に安定して塗布できるため、杵53、54や臼51に成形材料mがスティッキング等するのを防止して、円滑に、長時間、安定して、連続打錠することができる。

【0011】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、内部滑沢法により製造された錠剤では、錠剤の内部に滑沢剤が含まれることとなり、滑沢剤の撥水性等が原因となって、錠剤の崩壊時間が遅延し、口腔内速溶錠のように、目的とする部位で、直ちに、錠剤が崩壊することが要求される錠剤を製造するのが難しいという問題がある。

【0012】

また、従来の内部滑沢法や外部滑沢法を用いて、刻印入りの錠剤や、割線入りの錠剤や、種々の形状の異形錠剤を製造すると、製造される錠剤に、スティッキング（杵の表面に成形材料が付着し、錠剤表面に傷ができる現象）や、キャッピング（錠剤の上部が防止状に剥離する現象）や、ラミネーティング（錠剤が層状に剥離する現象）が生じ易くなるという問題がある。

【0013】

また、内部滑沢法では、錠剤に実用的な硬度を得るには、高い打錠圧（通常、 $1 \text{ トン (ton) / cm}^2 \sim 2 \text{ トン (ton) / cm}^2$ ）が必要となり、このため、この方法で、顆粒を含有する錠剤（マルチプルユニット錠）101を製造しようとする、錠剤101中に含まれる顆粒102の表面に形成した皮膜102bが打錠の際に破損したり、顆粒102に無理な力が加わったりして、顆粒102が塑性変形したり、破壊してしまったりして、錠剤101中に含まれる顆粒102の、速放性機能、徐放性機能、持続性機能、目的の部位で顆粒が溶けるという機能が得られなくなるという問題がある。

【0014】

従来、顆粒102の表面に形成した皮膜102bが打錠の際に破損するのを防止する方法としては、特開昭62-103012号公報に記載の多重顆粒や、特開平2-106号公報に記載の味覚遮蔽剤を含有している咀嚼可能な薬物錠剤や、特開昭57-150612号公報に記載の速放性マイクロカプセル等が知られているが、これらは、いずれも、皮膜102bの構造や材料を製剤的に工夫したものであり、皮膜102bの構造や材料を製剤的に工夫する方法では、選択できる皮膜の構造や材料が限定され、持続性、徐放性、速放性、胃溶解性、腸溶解性、苦み防止などの目的で通常使用される皮膜を使用することができないという問題がある。

【0015】

また、打錠時における、顆粒の皮膜の破損を抑制して、その機能を保持する方法としては、多量の賦形剤中に顆粒を分散して打錠することにより実用的な錠剤強度を得る方法もあるが、この方法では、錠剤中に多量の顆粒を含有する錠剤は製造することができないという問題がある。

以上のような問題から、顆粒を含有する錠剤（マルチプルユニット錠）は、その適用錠剤が限られており、いわゆるマイクロカプセルと称される顆粒を含有する製剤は、服用し易い錠剤ではなく、服用がし難い、カプセル剤や、顆粒剤が主流となっている。

【0016】

また、持続性、徐放性、速放性、胃溶解性、腸溶解性、苦み防止等の機能を付与した錠剤としては、打錠された素錠の表面に糖衣あるいはフィルムコーティング処理等の皮膜処理したシングルユニット系の錠剤が主流となっているが、このようなシングルユニット系の錠剤では、その構造上から、錠剤の表面に割線を入れた分割可能な錠剤にすると、錠剤を分割したときに、これとともに、皮膜も破壊されることとなり、錠剤に付与した機能が失われてしまうため、病院や医院等の臨床医や薬剤師等からの、持続性、徐放性、速放性、胃溶解性、腸溶解性、苦み防止等の機能が付与された錠剤で、個々の患者にあわせて、きめ細かく、適切な用量を設定するために分割可能錠を販売して欲しい、という要望には応えられない。

【0017】

本発明は、以上のような問題を解決するためになされたものであって、本発明の第1の目的は、口腔内速溶錠のように、目的とする部位で、直ちに、錠剤が崩壊することが要求される錠剤を製造する錠剤の製造方法を提供することにある。

また、本発明の第2の目的は、刻印や割線入りの錠剤又は異形錠剤を製造する際に、製造される刻印や割線入りの錠剤又は異形錠剤に、スティッキングや、キャッピングや、ラミネーティング等が生じ難い錠剤の製造方法を提供することにある。

【0018】

また、本発明の第3の目的は、顆粒を含有する錠剤（マルチプルユニット錠）を、その錠剤中に含まれる顆粒（マイクロカプセルとも称される。）の機能を損なうことなく製造することができる錠剤の製造方法、顆粒を含有する錠剤（マルチプルユニット錠）であって、目的とする部位で、直ちに、錠剤が崩壊する錠剤、並びに、顆粒の表面に形成する皮膜の構造や材料を特に工夫することなく、錠

剤中に含まれる顆粒の機能が損なわれていない、顆粒を含有する錠剤（マルチプルユニット錠）を提供すること、更には、持続性、徐放性、速放性、胃溶解性、腸溶解性、苦み防止等の機能を付与した錠剤であって、錠剤を分割しても、そのような機能が損なわれることのない、錠剤を分割して使用することができるように割線を設けた錠剤を提供することにある。

【0019】

【課題を解決するための手段】

本発明者等は、錠剤の製造方法について、長年、研究を続けてきた結果、打錠機の杵と臼とを散布室内に収容し、散布室内に、空気脈動波を発生させて、杵の表面及び臼の表面に、滑沢剤を塗布し、滑沢剤が表面に塗布された杵と、滑沢剤が表面に塗布された臼とを用いて、成形材料を打錠するようにすると、刻印や割線入りの錠剤又は異形錠剤を製造しても、製造される刻印や割線入りの錠剤又は異形錠剤にスティッキングや、キャッピングや、ラミネーティング等が生じ難くなることを、実験により、見出し、鋭意努力した結果、本発明を完成するに至った。

【0020】

更に、本発明者等は、特開平 7-124231 号公報に記載の錠剤の製造方法は、単に、杵や臼に成形材料が付着するのを防止して、円滑に、長時間、安定して、連続打錠することができるのみならず、滑沢剤の使用量を著しく減らしても、杵や臼に成形材料が付着することなく、錠剤を製造することができることを知見し、この方法を用いれば、極めて、低圧で打錠しても、製造される錠剤が十分な実用的な硬度を有し、且つ、崩壊時間が遅延することがない錠剤を製造することができるのではないかと考え、鋭意努力した結果、本発明を完成するに至った。

【0021】

請求項 1 に記載の錠剤の製造方法は、臼と上下 1 組の杵とを用いて、少なくとも、有効成分と賦形剤とを含む錠剤を製造する錠剤の製造方法であって、有効成分と賦形剤とを均一に混練した成形材料を準備する工程と、臼及び上下 1 組の杵を、散布室内に収容し、散布室内に、空気脈動波を発生させるとともに、滑沢剤

を噴霧して、散布室内に収容された臼及び上下1組の杵の表面に、滑沢剤を塗布する工程と、滑沢剤が表面に塗布された臼と上下1組の杵とを用いて、成形材料を打錠する工程とを備える。

【0022】

尚、本発明に係る錠剤の製造方法で用いる滑沢剤としては、種々のものを用いることができ、特に限定されることはないが、例えば、ステアリン酸金属塩（ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム等）、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウルリ硫酸マグネシウム、アラビアゴム末、カルナウバロウ、無水珪酸、酸化マグネシウム、珪酸水和物、デンプン、ホウ酸、脂肪酸ナトリウム塩、ロイシン等の通常用いられる滑沢剤であれば、いずれをも使用することができ、目的に応じて、単独で使用しても、これらの滑沢剤を2以上組み合わせ使用してもよい。

【0023】

また、賦形剤は、種々のものを用いることができ、糖類（乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニトール等）、デンプン（例えば、バレイショ、コムギ、トウモロコシ等）、無機物（炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム等）、結晶セルロース、植物末（カンゾウ末、ゲンチアナ末等）を挙げることができる。

【0024】

また、有効成分と賦形剤とを均一に混練した成形材料中には、有効成分と賦形剤の他に、必要により、結合剤、溶解補助剤や可溶化剤や崩壊剤等の補助剤、矯味剤、着色剤、製剤用添加剤、抗酸化剤、保存剤、遮光剤、帯電防止剤、芳香剤、甘味剤、流動化剤、香味剤等を含んでいても良いが、滑沢剤は含まない粉粒体材料を意味する。

【0025】

空気脈動波としては、その空気圧が、正圧、負圧のいずれを問わず、散布室内の全域に空気振動を生じさせて、散布室内に噴霧された滑沢剤の粒子を強制的に拡散させる作用を発揮するものであれば、種々の周期、種々の強度の空気脈動波を用いることができる。

尚、このような空気脈動波は、打錠機の杵、臼の大きさ及び形状や、散布室の大きさや形状、滑沢剤の噴霧手段の構成、滑沢剤の噴霧手段の設けられる位置、有効成分の物理的性状等によっても異なってくるので一概には規定できず、実験に基づいて規定される。

【0026】

この錠剤の製造方法では、臼及び上下1組の杵を、散布室内に収容し、散布室内に、空気脈動波を発生させるとともに、滑沢剤を噴霧して、散布室内に収容された臼及び上下1組の杵の表面に、前記滑沢剤を塗布するようにしている。散布室内に、空気脈動波を発生させた状態で、滑沢剤を噴霧すると、滑沢剤は、空気脈動波に混和する。このような、滑沢剤が、臼及び上下1組の杵の表面に付着し難い環境下で、滑沢剤を、臼及び上下1組の杵の表面に付着させるようにすると、臼及び上下1組の杵の表面に、滑沢剤が、むらにならないように、万遍なく付着する。

【0027】

これにより、錠剤を製造する際に、成形材料が、臼や上下1組の杵に付着し難くなるので、この錠剤の製造方法によれば、製造される錠剤に、スティッキング等が生じ難い。

更に、臼及び上下1組の杵の表面に、滑沢剤が、むらにならないように、万遍なく付着する結果、錠剤1錠当りに使用する滑沢剤の使用量を、従来の内部滑沢法や外部滑沢法に比べ、著しく減らしても、製造される錠剤に、スティッキング等が生じ難い。

【0028】

これにより、錠剤の表面に、滑沢剤が僅かに付着しているだけの錠剤を製造することができるので、この錠剤の製造方法に従って製造される錠剤は、滑沢剤の撥水性が原因して、錠剤の崩壊時間が遅延するという現象が、生じない。

従って、この錠剤の製造方法に従えば、生体の標的部位等の目的の部位で、直ちに、錠剤が崩壊する錠剤を製造することができる。

【0029】

また、この錠剤の製造方法では、成形材料中に、滑沢剤が含まれていないため

、錠剤を臼及び上下1組の杵とを用いて打錠する際に、打錠圧を従来の打錠圧より低くしても、実用的な硬度を有する錠剤を製造することができる。

これにより、錠剤中に、皮膜を表面に有する顆粒を含む錠剤を製造しても、顆粒の表面に設けられた皮膜を破壊することがない。

【0030】

また、錠剤中に、基剤マトリックス中に有効成分を含有させた顆粒を有する錠剤を製造しても、錠剤中に含まれるマトリックスの機能が損なわれない。

請求項2に記載の錠剤の製造方法は、請求項1に記載の錠剤の製造方法の、散布室内に噴霧する滑沢剤の噴霧量を、一錠剤当り、0.0001重量%以上0.1重量%未満とした。

【0031】

錠剤の崩壊時間が延長したり、硬度が低下したりするのを防止するためには、滑沢剤の使用量は少なければ少ない方が好ましく、打錠する錠剤の一錠当りの使用量を、0.0001重量%以上0.1重量%未満とすることが好ましい。

この方法を用いれば、散布室内に収容した臼の表面（内周面）、上杵の表面（下端面）、及び下杵の表面（上端面）の各所に対して、空気脈動波を用いて滑沢剤を塗布しているので、安定して、均一に、臼の表面（内周面）、上杵の表面（下端面）、及び下杵の表面（上端面）に滑沢剤を塗布できる。このため、散布室内に噴霧する滑沢剤の噴霧量は、有効成分の種類、賦形剤の種類、滑沢剤の種類にかかわらず、極めて、微量であっても、成形材料が、打錠機の杵、臼にスティッキングするのを防止できる。したがって、一回の打錠に用いる滑沢剤の噴霧量を、極めて、少なくすることができる。

【0032】

この製造方法に従えば、製造される錠剤は、その内部に滑沢剤を殆ど含まず、且つ、製造される錠剤の表面に、滑沢剤が微量しか存在しないため、崩壊時間が遅延したりすることがない。

従って、この錠剤の製造方法で製造される錠剤（素錠）は、裸錠として用いれば、速溶錠となるので、口腔内速溶錠のように、目的とする部位で、直ちに、錠剤が崩壊することが要求される錠剤を容易に製造できる。また、表面に、目的の

部位で溶けるフィルムコートを施せば、フィルムコートが溶けると、錠剤本体も、直ちに、所望の部位で溶けるので、目的の部位で溶ける錠剤を製造することができる。

【0033】

また、本発明者等は、特開平 7-124231 号公報に記載の錠剤の製造方法では、極めて、低圧で打錠しても、製造される錠剤が十分な実用的な硬度を有しているということに着目し、この方法を用いれば、いわゆるマイクロカプセルと称される顆粒の皮膜を破損したり、錠剤中に含まれる顆粒を破壊したり、塑性変形等を生じることなく、顆粒を含有する錠剤を製造できるのではないかと考え、鋭意努力した結果、本発明を完成するに至った。

【0034】

即ち、請求項 3 に記載の錠剤の製造方法は、臼と上下 1 組の杵とを用いて、少なくとも、有効成分を含有する顆粒を含む錠剤を製造する錠剤の製造方法であって、少なくとも、顆粒を含む成形材料を準備する工程と、臼及び上下 1 組の杵と、散布室内に収容し、散布室内に、空気脈動波を発生させるとともに、滑沢剤を噴霧して、散布室内に収容された杵及び臼の表面に、滑沢剤を塗布する工程と、滑沢剤が表面に塗布された臼と上下 1 組の杵とを用いて、成形材料を打錠する工程とを備える。

【0035】

ここに、「少なくとも、有効成分を含有する顆粒を含む錠剤」は、有効成分を含有する顆粒のみを打錠した錠剤、少なくとも、有効成分を含有する顆粒と、希釈剤、増量剤、充填剤、補形剤等の賦形剤とを均一に混練した成形材料を打錠した錠剤の双方を含み、更には、他に、成形材料中に、溶解補助剤、可溶化剤、崩壊剤等の補助剤や、抗酸化剤、保存剤、遮光剤、帯電防止剤、芳香剤、甘味剤、流動化剤、香味剤、着色剤等の添加剤を含んでいてもよい。

【0036】

また、「有効成分を含有する顆粒」は、少なくとも、有効成分（主薬）を含む部分の表面に、持続性、徐放性、速放性、胃溶解性、腸溶解性、苦み防止などの目的で皮膜を施した顆粒や、基剤マトリックス中に有効成分を分散して形成した

顆粒も含む。

有効成分（主薬）を含む部分の表面に被覆する皮膜用のコーティング剤は、特殊なものである必要はなく、一般的に使用されている、糖衣、エチルセルロース（EC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMC）、カルメロース等のフィルムコーティング剤や、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート（HPMCAS）、カルボキシメチルエチルセルロース（CMEC）、酢酸フタル酸セルロース（CAP）等のセルロース系、メタアクリル酸コポリマー等のアクリル酸系、セラック等の天然物系等の腸溶性コーティング剤、エチルセルロース（EC）、ショ糖エステル、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー、アクリル酸エチル-メタアクリル酸メチル共重合体等の徐放化コーティング剤などの他、特開昭57-150612号公報、特開昭62-103012号公報、特開平2-106号公報に記載の皮膜材料等、種々の材料を選択できる。

【0037】

この錠剤の製造方法では、低い打錠圧で実用的な硬度を有する錠剤が製造できるので、顆粒を含有する錠剤を、有効成分（主薬）を含む部分の表面に、持続性、徐放性、速放性、胃溶解性、腸溶解性、苦み防止などの目的で皮膜の構造、材料や、基剤マトリックスの構造、材料を、特に、工夫しなくても、皮膜が破れることなく、また、顆粒が破壊されたり、塑性変形を起こしたりするという現象を生じることなく、錠剤化することができる。

【0038】

請求項4に記載の錠剤の製造方法は、請求項3に記載の錠剤の製造方法の散布室内に噴霧する滑沢剤の噴霧量を、一錠剤当り、0.0001重量%以上0.1重量%未満とした。

この錠剤の製造方法では、一回の打錠に用いる滑沢剤の噴霧量を、極めて、少なくしても、スティッキング等を生じることなく錠剤を製造することができるので、錠剤（素錠）の表面に、わずかな滑沢剤が付着しているだけで、錠剤内部に滑沢剤を殆ど含まないため、錠剤の崩壊時間が遅延したりすることがない。

【0039】

しかも、低い打錠圧で、錠剤を製造しているので、錠剤内部に含まれる、顆粒が、打錠時に、破壊されたり、塑性変形を起こすという現象が生じ難いので、顆粒に施した機能が損なわれ難い。

従って、この錠剤の製造方法を用いれば、有効成分を含有する顆粒を含有する錠剤（素錠）は、裸錠として用いれば、速溶錠となるので、口腔内速溶錠のように、目的とする部位で、直ちに、錠剤本体が崩壊し、且つ、有効成分を含有する顆粒が、所定の目的の機能を発揮して溶解することが要求される錠剤を容易に製造できる。また、表面に、目的の部位で溶けるフィルムコートを施せば、フィルムコートが溶けると、錠剤本体が、直ちに、所望の部位で崩壊し、且つ、有効成分を含有する顆粒が、所定の目的の機能を発揮し溶解することが要求される錠剤を容易に製造することができる。

【0040】

請求項5に記載の錠剤の製造方法は、請求項3または請求項4に記載の錠剤の製造方法で用いるのに好ましい、有効成分を含有する顆粒の構造を具体的に規定するものであり、請求項3または請求項4に記載の錠剤の製造方法で用いる有効成分を含有する顆粒が、有効成分を含有する部分を皮膜で覆われた顆粒であることを規定している。

【0041】

この錠剤の製造方法では、錠剤を低い打錠圧で製造できるので、錠剤中に含ませる顆粒が皮膜で覆われたものであっても、皮膜を破壊することなく、錠剤化できる。

また、請求項6に記載の錠剤の製造方法は、請求項3または請求項4に記載の錠剤の製造方法で用いるのに好ましい、有効成分を含有する顆粒の他の構造を具体的に規定するものであり、請求項3または請求項4に記載の錠剤の製造方法で用いる有効成分を含有する顆粒が、基剤マトリックス中に有効成分を含有させている顆粒であることを規定している。

【0042】

ここに、「基剤マトリックス中に有効成分を含有させている顆粒」は、薬物放出制御して徐放製剤化するため、油脂、ワックス、ワセリン等の水に不溶性の基

剤、あるいは、シリコーンゴム、プラスチック等の疎水性高分子マトリックス (matrix) 中に、有効成分 (粉末) を均一に分散させた顆粒を意味する。

この錠剤の製造方法では、錠剤を低い打錠圧で製造できるので、錠剤中に含まれる顆粒が基剤マトリックス中に有効成分を含有させているものであっても、基剤マトリックスの機能を破壊することなく、錠剤化できる。

【0043】

請求項7に記載の錠剤の製造方法は、請求項1～6のいずれかに記載の錠剤の製造方法に、臼及び上下1組の杵を、散布室内に収容し、散布室内に、空気脈動波を発生させるとともに、滑沢剤を噴霧して、散布室内に収容された臼及び上下1組の杵の表面に、滑沢剤を塗布する工程と、滑沢剤が表面に塗布された臼と上下1組の杵とを用いて、成形材料を打錠する工程とを、連続して行うことを特徴とする。

【0044】

この錠剤の製造方法では、打錠工程において、杵や臼に成形材料が付着せず、製造する錠剤にスティッキング等が生じないことを利用して、連続打錠するようにしているので、工業的生産が可能になる。

請求項8に記載の錠剤の製造は、請求項1～7のいずれかに記載の錠剤の製造方法の、杵及び臼として、刻印や割線入りの錠剤又は異形錠剤の雌型を構成する杵及び臼を使用することを特徴とする。

【0045】

ここに、本明細書で用いる「異形錠剤」は、円形錠以外の錠剤を意味し、例えば、トラック型 (カプセル型) や、ラグビーボール型や、3角形型、4角形型、5角形型その他の多角形型や、ダイヤモンド型、アーモンド型、砲弾型、半月型、ハート型、星型などの形状を有する錠剤を意味する。

この錠剤の製造方法では、刻印や割線入りの錠剤又は異形錠剤の雌型を構成する杵及び臼に、空気脈動波を発生させた散布室内で、杵の表面及び臼の表面に、滑沢剤を塗布するようにしたので、従来の外部滑沢法に比べ、杵の表面及び臼の表面に、滑沢剤を均一に塗布できる。この結果、刻印や割線入りの錠剤又は異形錠剤を打錠する工程において、杵の表面及び臼の表面に、成形材料が付着し難く

なり、製造される刻印や割線入りの錠剤又は異形錠剤に、スティッキングや、キャッピングや、ラミネーティング等を生じ難い。

【0046】

請求項9に記載の錠剤の製造方法は、請求項1～8のいずれかに記載の錠剤の製造方法の、滑沢剤が表面に塗布された臼と上下1組の杵とを用いて、成形材料を打錠する工程の打錠圧が、低圧であることを特徴とする。

ここに、「低圧」は、従来の内部滑沢法や、従来の外部滑沢法に比べ、打錠圧が低いことを意味する。より具体的に説明すると、この錠剤の製造方法は、1トン(ton)/cm²未満の打錠圧を用いても、十分に、実用レベルの硬度を有する錠剤を製造できる。

【0047】

この錠剤の製造方法では、成形材料を打錠する工程の打錠圧を、低圧にしているので、錠剤中に含ませる顆粒が皮膜で覆われたものであっても、皮膜を破壊することなく、錠剤化できる。また、錠剤中に含ませる顆粒が基剤マトリックス中に有効成分を含有させているものであっても、基剤マトリックスの機能を破壊することなく、錠剤化できる。

【0048】

請求項10に記載の錠剤は、有効成分を含む錠剤本体の表面にのみ滑沢剤を有し、且つ、滑沢剤の使用量が、一錠剤当たり、0.0001重量%以上0.2重量%以下とされている。

滑沢剤の使用量は、少なければ少ないほど好ましく、より好ましくは、滑沢剤の使用量は、一錠剤当たり、0.0001重量%以上0.1重量%未満である。

【0049】

ここで、「有効成分を含む錠剤本体の表面にのみ滑沢剤を有する。」は、打錠された成形材料（いわゆる、素錠）の表面に、杵及び臼に、空気脈動波を利用して塗布した滑沢剤の一部が付着しており、錠剤の内部に滑沢剤を含まないことを意味する。

この錠剤は、錠剤の内部に滑沢剤を含まず、錠剤の表面に滑沢剤が微量しか存在しないので、滑沢剤の持つ撥水性が原因して、錠剤の崩壊時間が遅延するとい

う問題が生じない。

【0050】

従って、この錠剤（素錠）は、裸錠として用いれば、速溶錠となるので、口腔内速溶錠のように、目的とする部位で、直ちに、錠剤が崩壊することが要求される錠剤として適しており、また、表面に、目的の部位で溶けるフィルムコートを施せば、フィルムコートが溶けると、錠剤本体も、直ちに、目的の部位で溶けるので、目的の部位で溶けることが要求される錠剤として好適に使用に供することができる。

【0051】

請求項 11 に記載の錠剤は、賦形剤中に有効成分を含有する顆粒を含む錠剤本体の表面にのみ滑沢剤を有する。

この錠剤は、錠剤の内部に滑沢剤を含まず、錠剤の表面に滑沢剤が微量しか存在しないので、滑沢剤の持つ撥水性が原因して、錠剤の崩壊時間が遅延するという問題が生じない。このため、有効成分を含有する顆粒を含有する錠剤（素錠）は、裸錠として用いれば、速溶錠となるので、口腔内速溶錠のように、目的とする部位で、直ちに、錠剤本体が崩壊し、且つ、有効成分を含有する顆粒が、所定の目的の機能を発揮して溶解することが要求される錠剤として適しており、また、錠剤の表面に、目的の部位で溶けるフィルムコートを施せば、フィルムコートが溶けると、錠剤本体が、直ちに、目的の部位で崩壊し、且つ、有効成分を含有する顆粒が、所定の目的の機能を発揮し溶解することが要求される錠剤として好適に使用に供することができる。

【0052】

請求項 12 及び請求項 13 に記載の錠剤は、請求項 11 に記載の錠剤の有効成分を含有する顆粒の好ましい構造を具体的に規定するものである。

即ち、請求項 12 に記載の錠剤は、有効成分を含有する顆粒が、有効成分を含有する部分を皮膜で覆った顆粒であることを特徴とする。

この錠剤は、有効成分を含有する部分を皮膜で覆った顆粒同士を結合するとともに、増量のために用いられている賦形剤中に滑沢剤を含んでいないため、滑沢剤の持つ撥水性が原因して、錠剤の崩壊時間が遅延するという問題が生じない。

したがって、この錠剤は、裸錠として用いれば、速溶錠となるので、口腔内速溶錠のように、目的とする部位で、直ちに、錠剤本体が崩壊し、且つ、有効成分を含有する顆粒の表面に施された皮膜が、所定の目的の機能を発揮するので、例えば、持効錠とすることが要求される錠剤として適している。

【0053】

又、請求項13に記載の錠剤は、有効成分を含有する顆粒が、基剤マトリックス中に有効成分を含有させている顆粒であることを規定する。

この錠剤は、基剤マトリックス中に有効成分を含有させている顆粒同士を結合するとともに、増量のために用いられている賦形剤中に滑沢剤を含んでいないため、滑沢剤の持つ撥水性が原因して、錠剤の崩壊時間が遅延するという問題が生じない。したがって、この錠剤は、裸錠として用いれば、速溶錠となるので、口腔内速溶錠のように、目的とする部位で、直ちに、錠剤本体が崩壊し、且つ、基剤マトリックス中に有効成分を含有させている顆粒が、所定の目的の機能を発揮するので、例えば、持効錠とすることが要求される錠剤として適している。

【0054】

請求項14に記載の錠剤は、請求項10～13のいずれかに記載の錠剤の滑沢剤の使用量が、一錠剤当たり、0.0001重量%以上0.2重量%以下とされている。

滑沢剤の使用量は、少なければ少ないほど好ましく、より好ましくは、滑沢剤の使用量は、一錠剤当たり、0.0001重量%以上0.1重量%未満である。

【0055】

この錠剤は、錠剤の表面に、滑沢剤を微量しか存在しないため、崩壊時間が遅延したりすることがない。

従って、この有効成分を含有する顆粒を含有する錠剤（素錠）を、裸錠として用いれば、速溶錠となるので、この錠剤は、例えば、口腔内速溶錠のように、目的とする部位で、直ちに、錠剤本体が崩壊し、且つ、有効成分を含有する顆粒が、所定の目的の機能を発揮して溶解することが要求される錠剤として、適している。

【0056】

また、この有効成分を含有する顆粒を含有する錠剤の表面に、目的の部位で溶けるフィルムコートを実施せば、フィルムコートが溶けると、錠剤本体が、直ちに、目的の部位で崩壊し、且つ、有効成分を含有する顆粒が、所定の目的の機能を発揮し溶解する。従って、この錠剤にフィルムコートを施したフィルムコート錠は、フィルムコートが溶けると、錠剤本体が、直ちに、目的の部位で崩壊し、且つ、有効成分を含有する顆粒が、所定の目的の機能を発揮して溶解することが要求される錠剤として、適している。

【0057】

請求項15に記載の錠剤は、請求項10～14のいずれかに記載の錠剤の、錠剤本体の表面に、錠剤本体を分割するための割線を設けた。

この錠剤は、割線を有するので、割線に従って錠剤を容易に分割できる。これにより、患者の体重、年齢等に基づいた、最適な薬剤の投与量を、患者に服用させることができる。

【0058】

請求項16に記載の錠剤は、請求項10～15のいずれかに記載の錠剤の、錠剤本体の形状が、異形であることを特徴とする。

この錠剤では、錠剤本体の形状を異形にしているので、この形状により、容易に薬剤を識別できる。このため、投薬ミスを生じ難い。

請求項17に記載の錠剤は、請求項10～16のいずれかに記載の錠剤の、滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウムであることを特徴とする。

【0059】

滑沢剤として、ステアリン酸マグネシウムを用いると、錠剤中に含まれる滑沢剤の含有量は、マグネシウムを原子吸光度計にて、容易に測定できる。

この錠剤では、滑沢剤として、ステアリン酸マグネシウムを用いているので、錠剤に含まれる滑沢剤の含有量を容易に測定できる。

請求項18に記載の錠剤は、請求項10～17のいずれかに記載の錠剤の、錠剤本体の崩壊時間又は有効成分の溶出時間の標準偏差が、平均崩壊時間又は有効成分の平均溶出時間の15%以内である。

【0060】

この錠剤は、錠剤本体（素錠）の表面に、滑沢剤が均一に付着しているので、錠剤本体の崩壊時間又は有効成分の溶出時間にバラツキが少ない。

尚、錠剤間の錠剤本体の崩壊時間又は有効成分の溶出時間のバラツキは、少なければ少ないほど好ましく、請求項 1～9 のいずれかに記載の錠剤の製造方法によれば、錠剤本体の崩壊時間又は有効成分の溶出時間の標準偏差が、平均崩壊時間又は有効成分の平均溶出時間の 10%以内までにすることが可能である。

【0061】

この錠剤は、錠剤本体（素錠）の表面に、滑沢剤が均一に付着しているので、錠剤本体の崩壊時間又は有効成分の溶出時間にバラツキが少ない。

これにより、錠剤間において、薬剤の効果や効果発現までの時間のばらつきがなくなる。

【0062】

【発明の実施の形態】

以下、図面を参照しながら、本発明について、詳細に説明する。

（発明の実施の形態 1）

発明の実施の形態 1 では、目的とする部位で、直ちに、錠剤が崩壊することが要求される錠剤を製造する錠剤の製造方法について、図面を参照しながら説明する。

【0063】

ここでは、ロータリ型錠剤機を用いた場合を例にして、本発明について説明する。

図 1 は、本発明を実施するために使用したロータリ型錠剤機の回転テーブルを中心に、その一部を拡大して概略的に示す構成図である。

また、図 2 は、図 1 に示す回転テーブルを中心に、その一部を拡大して概略的に示す断面図である。

【0064】

このロータリ型錠剤機 A は、図 1 及び図 2 に示すように、回転可能に設けられ、且つ、円周方向に複数の臼 1、・・・が設けられた回転テーブル 2 と、回転テーブル 2 に設けられた複数の臼 1、・・・に対応して設けられた、複数の上杵 3

、・・・及び下杵4、・・・とを備えている。そして、臼1内に成形材料を充填する位置P2の前段位置P1には、散布室8が設置されており、散布室8には、空気脈動波発生装置7が接続され、且つ、散布室8内には、滑沢剤Lを噴射する噴射用ノズル9が設置された構成となっている。この例では、噴射用ノズル9には、圧縮空気を充填したポンベのような空気源10が接続されており、空気源10より発生させた空気により、噴射用ノズル9より滑沢剤Lが噴霧されるようにしてある。

【0065】

次に、この装置Aを使用して、錠剤を製造する工程について説明する。

まず、回転テーブル2を所定の速度で回転し、回転テーブル2の回転に伴って、散布室8が設置された位置P1にきた臼1に、空気脈動波発生装置7を駆動して、散布室8内に空気脈動波を発生させるとともに、噴射用ノズル9から滑沢剤Lを噴霧して、臼1の内周面1s、上杵3の下端面3s、及び、下杵4の上端面4sに滑沢剤Lを塗布する。

【0066】

次に、回転テーブル2の回転に伴って、臼1内に成形材料mを充填する位置P2にきた臼1に成形材料mを充填し、余分な成形材料をすりきりした後、成形材料mが充填された臼1が、成形材料mを圧縮して錠剤を製造する位置P3にきたときに、下端面3sに滑沢剤Lが塗布された上杵3と、上端面4sに滑沢剤Lが塗布された下杵4とにより、成形材料mを圧縮して錠剤を製造し、更に、臼1が、位置P4にきた時に、臼1内から錠剤Tを排出して、錠剤を製造する。

【0067】

図3(a)は、散布室8の構成を中心に示す概略的な構成図であり、図3(b)は、空気脈波発生装置7を例示的に示す構成図である。

この例では、空気脈動波発生装置7は、導管13を介して散布室8に接続されている。

また、図3(b)中、71はブローアを、72は円筒型の筒体を、73は筒体72内に回転軸74を中心にして、回転可能に、且つ、筒体72内を2分割するように設けられた弁体を、各々示す。筒体72の側面には、所定の位置に、導管

13と、ブローア71に連結される導管14とが接続されている。そして、弁体73は、弁体回転制御装置（図示せず。）により、所望の回転速度で回転できるようになっている。

【0068】

ブローア71を所定の回転数で回転させるとともに、弁体73を所定の回転速度で回転すると、図3（b）中、弁体73が、実線で示される位置にある時は、散布室8とブローア71とが連通状態になり、また、弁体73が、想像線で示される位置にある時は、散布室8とブローア71との間が弁体73により遮断された状態になり、例えば、図4（a）に示すような、山が大気圧で、谷が負の圧力の空気脈動波を散布室8内に発生させたり、また、図4（b）に示すような、山と谷とがともに負の圧力の空気脈動波を散布室8内に発生させることができる。

【0069】

ここで、「負の圧力」とは、散布室8内の圧力が、散布室8外の圧力より低くなっていることを意味する。

散布室8内に、図4（a）または図4（b）に示すような、空気脈動波を発生した状態で、噴射用ノズル9より滑沢剤Lを噴霧すると、噴霧された滑沢剤Lは、空気脈動波により拡散し、散布室8内に収容された臼1の内周面1s、散布室8内に収容された臼1に対応して設けられた上杵3の下端面3sや、及び、下杵4の上端面4sに均一に塗布される。

【0070】

のみならず、臼1の内周面1s、上杵3の下端面3sや、及び、下杵4の上端面4sに均一に滑沢剤Lを塗布できるために、散布室8内に噴霧する滑沢剤Lの噴霧量は、有効成分の種類、賦形剤の種類、滑沢剤の種類にかかわらず、極めて、微量であっても、成形材料mが、打錠機Aの臼1、上杵3及び下杵4にスティッキング等するのを防止できる。このため、一回の打錠に用いる滑沢剤Lの噴霧量を、極めて少なくすることができるようになる。

【0071】

この製造方法では、この効果を利用して、散布室8内に噴霧する滑沢剤Lの噴霧量を極めて少なくした点に特徴があり、散布室8内に噴霧する滑沢剤Lの噴霧

量を、一錠剤の重量当り、0.0001重量%以上0.2重量%以下となるように調整している。この製造方法に従えば、製造される錠剤Tは、その表面にのみ、臼1の内周面1s、上杵3の下端面3s及び下杵4の上端面4sに塗布されていた滑沢剤Lの一部が付着しているだけで、製造される錠剤Tの表面に、滑沢剤Lが極めて微量しか存在せず、錠剤Tの内部には、滑沢剤Lを殆ど含まない。このため、製造される錠剤Tは、従来の製造方法により製造された錠剤に比べ、錠剤T中に含まれる滑沢剤Lの使用量が著しく少ないので、従来の錠剤に見られたような滑沢剤Lの撥水性が原因して錠剤の崩壊時間が遅延するという問題が一切生じない。

【0072】

また、成形材料m中には、滑沢剤Lが含まれていないため、滑沢剤Lを含んだ成形材料を打錠する場合に比べ、低い打錠圧（具体的には、1トン（ton）/cm²未満の打錠圧）を用いて、打錠しても、製造される錠剤は、実用レベルの硬度を有する。

従って、この錠剤の製造方法に従って製造される錠剤（素錠）Tは、裸錠として用いれば、速溶錠となるので、口腔内速溶錠のように、目的とする部位で、直ちに、錠剤が崩壊することが要求される錠剤として適している。

【0073】

また、表面に、目的の部位で溶けるフィルムコートを施せば、フィルムコートが溶けると、錠剤本体も、直ちに、目的の部位で溶けるので、目的の部位で溶ける錠剤を製造することができる。

尚、散布室8内に噴霧する滑沢剤Lの噴霧量は、成形材料mが、打錠機Aの臼1、上杵3及び下杵4にスティッキング等するのを防止できる限り少ない方が好ましく、打錠された錠剤の崩壊時間が延長したり、硬度が低下したりするのを防止するためには、打錠する成形材料の性質等によって異なるが、一錠剤の重量当り、0.0001重量%以上0.2重量%以下が好ましく、0.001重量%以上0.1重量%未満とするのが更に好ましい。

【0074】

また、以上の方法により製造された錠剤は、錠剤本体（素錠）Tの表面に、滑

沢剤 L が均一に塗布されているので、錠剤間において、崩壊時間又は有効成分の溶出時間にバラツキが少ない。

これにより、錠剤（素錠）T 間において、薬剤の効果や効果発現までの時間のばらつきがなくなる。

【0075】

次に、具体的な実験データを示す。

（実験例 1）

流動層造粒法により、表 1 に、その処方を示す粉体に、ポリビニルアルコールを噴霧して、粒子を成長させて、所定の径の造粒物を製造し、次に、28 号金網を使用して、得られた造粒物を整粒した。次に、図 1 に示した、空気脈動波発生装置 7 を備えるロータリ型錠剤機 A を使用して、整粒した造粒物を 130 mg / 錠剤となるように、直径が、7 mm の杵臼セットを用いて、1 分間に回転テーブル 2 を 30 回転させる速度で、連続打錠した。

【0076】

滑沢剤として、ステアリン酸マグネシウムを使用し、散布室内に噴霧するステアリン酸マグネシウムの使用量を、製造される一錠剤当りに含まれる滑沢剤の重量%が、0.03 重量%となるように、図 3（a）の圧縮空気と、図 3（b）に示す弁体 73 の回転数を調整した。

より具体的には、特に限定されることはないものの、この実験では、空気脈動波として、周波数が、1 Hz 以上 10 Hz 以下のものであって、外気に対して、谷が 10%～5%程度低く、山が、外気圧と同じか、やや低い圧となるものを使用した。

【0077】

尚、流動層造粒機としては、グラット社製 WSG 15 型を使用し、打錠機の本体としては、畑製作所製 HATA HT-X20 を使用した。

【0078】

【表 1】

| 配合成分 | 重量% |
|------------|-------|
| レボドバ (日局) | 9.0 |
| 乳糖 | 57.5 |
| トウモロコシデンプン | 28.5 |
| ポリビニルアルコール | 5.0 |
| 合計 | 100.0 |

【0079】

(比較例 1)

実験例 1 と同様にして製造した顆粒に、滑沢剤として、ステアリン酸マグネシウムを使用し、一錠剤の全重量に対し、ステアリン酸マグネシウムが、0.03 重量%となるように添加し、V型混合機を用いて良く混合した後、この成形材料を 130mg/錠剤となるように、直径が 7mm の杵臼セットを用いて、1 分間に回転テーブルを 30 回転させる速度で、内部滑沢法により、打錠したが、打錠用粉体が、杵や臼に付着して、連続して、錠剤を打錠することができなかった。

【0080】

そこで、これを解決するため、実験例 1 と同様にして製造した顆粒に、滑沢剤として、ステアリン酸マグネシウムを使用し、一錠剤の全重量に対し、ステアリン酸マグネシウムが、0.8 重量%となるように添加し、V型混合機を用いて良く混合した後、この成形材料を 130mg/錠剤となるように、直径が 7mm の杵臼セットを用いて、1 分間に回転テーブルを 30 回転させる速度で、内部滑沢法により、打錠したが、打錠用粉体が、杵や臼に付着して、連続して、錠剤を打錠した。

【0081】

打錠機としては、畑製作所製 HATA HT-X20 を使用した。

(比較例 2)

実験例 1 と同様にして製造した顆粒を用いて、この成形材料を 130 mg/錠 剤となるように、実験例 1 と同様の、直径が 7 mm の杵臼セットを用い、この杵臼セットの杵の表面及び臼の表面に、特公昭 41-11273 号公報に記載の方法にしたがって、滑沢剤として、ステアリン酸マグネシウムを使用して、製造される一錠剤当りに対し、滑沢剤の重量%が、 0.03 重量%となる量を付着させ、しかる後に、1 分間に回転テーブルを 30 回転させる速度で、連続して、錠剤を打錠した。

【0082】

打錠機としては、畑製作所製 HATA HT-X20 を使用した。

次に、実験例 1、比較例 1 及び比較例 2 で得られた 3 種の錠剤を、各々、日本薬局方に準じた崩壊試験を所定の検体数 ($N=5$) で行った。

結果を表 2 に示す。

【0083】

【表 2】

| | 打錠圧 (ton/cm^2) | 硬度 (kg) | 崩壊時間 (分) ($n=5$) |
|-------|------------------------------|---------|-----------------------|
| | | | 平均値 (標準偏差) |
| 実験例 1 | 0.7 | 9 | 6.0 (± 0.2) |
| 比較例 1 | 0.7 | 6 | 10.2 (± 0.9) |
| 比較例 2 | 0.7 | 9 | 8.0 (± 0.6) |

【0084】

表 2 より、実験例 1 は、いずれも、比較例 1、2 に比べ、硬度が高く、比較例 1、2 に比べ、崩壊時間が短く、また、崩壊時間のバラツキも小さいことが、明らかとなった。

また、この結果より、図 1 に示したような空気脈動波発生装置 7 を備えるロータリー型錠剤機 A を使用した場合、打錠圧は、 $0.7 \text{ トン (ton) / cm}^2$ で、製造される錠剤に実用的な硬度が得られることが判った。

【0085】

また、この結果により、実験例 1 は、錠剤の表面に、滑沢剤が均一に塗布されていることが明らかになった。

尚、実験例 1 の錠剤の崩壊時間の標準偏差は、0.2 であり、いずれの錠剤も、崩壊時間は、平均崩壊時間の 7% 以内であった。

尚、上記発明の実施の形態 1 では、空気脈動波発生装置 7 として、図 3 (b) に示したような装置を用いた例を示したが、これは、単に、例示であって、空気脈動波発生装置 7 としては、種々のものを用いることができる。例えば、導管 13 の終端にブロアー 71 を接続するとともに、導管 13 の途中に、導管 13 を開閉する電磁弁を設け、ブロアー 71 を所定の回転数で回転させて吸引するとともに、電磁弁により、導管を所定の周期で開閉してもよく、また、導管 13 の終端にブロアー 71 を接続し、ブロアー 71 を所定の周期で速く回転させたり、遅く回転させるようにして、散布室 8 内の空気を所定の周期で、強く吸引したり弱く吸引したりしてもよい。

【0086】

また、上記した例では、散布室 8 内に、図 4 (a) または図 4 (b) に示すような、空気脈動波を発生させた例を示したが、図 5 に示すような装置を構成し、散布室 8 内に図 6 (a) または図 6 (b) に示すような空気脈動波を発生させるようにしてもよい。即ち、図 5 に示す例では、図 5 (a) に示すように、導管 13 の終端に、空気脈動波発生装置 7A を接続し、導管 13 の途中に、滑沢剤 L を貯留したホッパー 15 を接続し、ホッパー 15 には、圧縮空気が充填されたポンプ等の圧縮空気発生手段 16 を接続している。尚、図 5 (a) 中、17 で示す装置は、必要により設けられるブロアーを示しており、ブロアー 17 を駆動させると、散布室 8 内の空気を吸引し、散布室 8 内に送り込まれた空気脈動波及び滑沢剤 L が散布室 8 から排出が促されるようになっている。

【0087】

空気脈動波発生装置 7A は、図 5 (b) に示すように、ブロアー 71 と、導管 13 のブロアー 71 とホッパー 15 が接続される位置との間に接続された円筒型の筒体 72 と、筒体 72 内に回転軸 74 を中心にして、回転可能に、且つ、筒体 72 内を 2 分割するように設けられた弁体 73 とを備える。筒体 72 の側面には、所定の位置に、導管 13 と、ブロアー 71 に連結される導管 14 とが接続されている。そして、弁体 73 は、弁体回転制御装置 (図示せず。) により、所望の回転速度で回転できるようになっている。

【0088】

ブロアー 71 を所定の回転数で回転させて、散布室 8 へ送風するとともに、弁体 73 を所定の回転速度で回転すると、図 5 (b) 中、弁体 73 が、実線で示される位置にある時は、散布室 8 とブロアー 71 とが連通状態になり、また、弁体 73 が、想像線で示される位置にある時は、散布室 8 とブロアー 71 との間が弁体 73 により遮断された状態になり、例えば、図 6 (a) に示すような、山が正の圧力で、谷が大気圧の空気脈動波を散布室 8 内に発生させたり、また、図 6 (b) に示すような、山と谷とがともに正の圧力の空気脈動波を散布室 8 内に発生させてもよい。そして、この状態を維持しつつ、圧縮空気発生手段 16 を駆動させて、ホッパー 15 内に収容された滑沢剤 L を導管 13 へ送りだし、空気脈動波の流れに乗せて、所定量の滑沢剤 L を散布室 8 内へ送り込むようにしてもよい。

【0089】

ここで、正の圧力とは、散布室 8 内の圧力が、散布室 8 外の圧力より高くなっていることを意味する。

また、導管 13 の終端にブロアー 71 を接続するとともに、導管 13 の途中に、導管 13 を開閉する電磁弁を設け、ブロアー 71 を所定の回転数で回転させて散布室 8 へ空気を送風するとともに、電磁弁により、導管を所定の周期で開閉させて、空気脈動波を散布室 8 内及び導管 13 内に発生させ、この状態を維持しつつ、圧縮空気発生手段 16 を駆動させて、ホッパー 15 内に収容された滑沢剤 L を導管 13 へ送りだし、空気脈動波の流れに乗せて、所定量の滑沢剤 L を散布室 8 内へ送り込むようにしてもよく、また、導管 13 の終端にブロアー 71 を接続し、ブロアー 71 を所定の周期で速く回転させたり、遅く回転させるようにして

、散布室 8 内の空気を所定の周期で、散布室 8 へ空気を強く送風したり弱く送風し、空気脈動波を散布室 8 内及び導管 13 内に発生させ、この状態を維持しつつ、圧縮空気発生手段 16 を駆動させて、ホッパー 15 内に収容された滑沢剤 L を導管 13 へ送りだし、空気脈動波の流れに乗せて、所定量の滑沢剤 L を散布室 8 内へ送り込むようにしてもよい。

【0090】

尚、図 6 (a) または図 6 (b) に示すような空気脈動波を用いる場合は、特に限定されることはないが、例えば、そのような空気脈動波として、周波数が、1 Hz 以上 10 Hz 以下のものであって、外気に対して、山が 10%～5% 程度高く、山が、外気圧と同じか、やや高い圧となるものを使用すれば、上記の実験例 1 と同様の効果が得られる（発明の実施の形態 2、3 についても同様である）。

（発明の実施の形態 2）

ここでは、ロータリ型錠剤機 A の臼 1、上杵 3 及び下杵 4 として、刻印や割線入りの錠剤又は異形錠剤の雌型を構成する杵及び臼を使用して種々の形状の錠剤を製造した例を説明する。

（実験例 2）

外部滑沢式打錠機 A の臼 1、上杵 3 及び下杵 4 として、図 7～図 11 の各々に示す形状を有する錠剤の雌型を構成するものを使用して、図 7～図 11 の各々に示す形状を有する錠剤を製造した。

【0091】

より詳しく説明すると、通常の流動層造粒法により、グリブゾールと、マンニトールとを、7：3 の比率で混合し、ポリビニルアルコールを噴霧して、所定の粒径及び所定の粒度分布を有する顆粒を製造した後、28 号金網を使用して、得られた顆粒を整粒した。

次に、図 7～図 11 の各々に示す錠剤の雌型を構成する杵と臼とを用い、杵 3、4 と臼 2 とを散布室 10 内に収容し、散布室 10 内に、図 4 (a) に示すような空気脈動波を発生させて、杵 3、4 の表面及び臼 2 の表面に、滑沢剤 L として、ステアリン酸マグネシウムを塗布し、杵 3、4 の表面及び臼 2 の表面に、ス

テアリン酸マグネシウムが塗布された、杵 3、4 の表面及び臼 2 を用いて、顆粒を、1 分間に回転テーブル 1 を 30 回、回転させる速度で、連続して、打錠した。

【0092】

滑沢剤として、ステアリン酸マグネシウムを使用し、散布室内に噴霧するステアリン酸マグネシウムの使用量を、製造される一錠剤当りに含まれる滑沢剤の重量%が、0.03 重量%となるように、図 3 (a) の圧縮空気と、図 3 (b) に示す弁体 73 の回転数を調整した。

より具体的には、特に限定されることはないものの、この実験では、空気脈動波として、周波数が、1 Hz 以上 10 Hz 以下のものであって、外気に対して、谷が 10%~5% 程度低く、山が、外気圧と同じか、やや低い圧となるものを使用した。

【0093】

尚、流動層造粒機としては、グラット社製 WSG 15 型を使用し、打錠機の本体としては、畑製作所 HATA HT-X20 を使用した。

ここに、図 7 (a) に示す錠剤は、一般に、フラット プレイン (FLAT PLAIN) と呼ばれる円形状の錠剤を示し、図 7 (b) に示す錠剤は、一般に、シャロウ コンケーブ プレイン (SHALLOW CONCAVE PLAIN) と呼ばれる円形状の錠剤を示し、図 7 (c) に示す錠剤は、一般に、ノーマル コンケーブ プレイン (NORMAL CONCAVE PLAIN) と呼ばれる円形状の錠剤を示し、図 7 (d) に示す錠剤は、一般に、ディープ コンケーブ プレイン (DEEP CONCAVE PLAIN) と呼ばれる円形状の錠剤を示し、図 7 (e) に示す錠剤は、一般に、ボール又はピル (BALL OR PILL) と呼ばれる円形状の錠剤を示し、又、図 7 (f) に示す錠剤は、一般に、フラット ビベリッド エッジ (FLAT BEVELLED EDGE) と呼ばれる円形状の錠剤を示している。

【0094】

また、図 8 (a) に示す錠剤は、一般に、ダブル ラディアス (DOUBLE RADIUS) と呼ばれる円形状の錠剤を示し、図 8 (b) に示す錠剤は、一

般に、ビベル アンド コンケーブ (BEVEL AND CONCAVE) と呼ばれる円形状の錠剤を示し、図 8 (c) に示す錠剤は、一般に、ディンプル (DIMPLE) と呼ばれる円形状の錠剤を示し、図 8 (d) に示す錠剤は、一般に、リング (RING) と呼ばれる円形状の錠剤を示し、図 8 (e) に示す錠剤は、一般に、リム (RIM) と呼ばれる円形状の錠剤を示し、又、図 8 (f) に示す錠剤は、一般に、カプセル (CAPSULE) と呼ばれるカプセル形状の錠剤を示している。

【0095】

また、図 9 (a) に示す錠剤は、一般に、オーバル (OVAL) と呼ばれる楕円形状の錠剤を示し、図 9 (b) に示す錠剤は、一般に、エリプス (ELLIPSE) と呼ばれる楕円形状の錠剤を示し、図 9 (c) に示す錠剤は、一般に、スクエア (SQUARE) と呼ばれる四角形状の錠剤を示し、図 9 (d) に示す錠剤は、一般に、トライアングル (TRIANGLE) と呼ばれる三角形形状の錠剤を示し、図 9 (e) に示す錠剤は、一般に、ペンタゴン (PENTAGON) と呼ばれる五角形状の錠剤を示し、又、図 9 (f) に示す錠剤は、一般に、ヘキサゴン (HEXAGON) と呼ばれる六角形状の錠剤を示している。

【0096】

また、図 10 (a) に示す錠剤は、一般に、ヘプタゴン (HEPTAGON) と呼ばれる七角形状の錠剤を示し、図 10 (b) に示す錠剤は、一般に、オクタゴン (OCTAGON) と呼ばれる八角形状の錠剤を示し、図 10 (c) に示す錠剤は、一般に、ダイヤモンド (DIAMOND) と呼ばれるダイヤモンド形状の錠剤を示し、図 10 (d) に示す錠剤は、一般に、ピロウ又はバレル (PILLOW OR BARREL) と呼ばれる枕形状の錠剤を示し、図 10 (e) に示す錠剤は、一般に、レクタングル (RECTANGLE) と呼ばれる方形形状の錠剤を示し、又、図 10 (f) に示す錠剤は、一般に、アーモンド (ALMOND) と呼ばれるアーモンド形状の錠剤を示している。

【0097】

また、図 11 (a) に示す錠剤は、一般に、アロウ ヘッド (ARROW HEAD) と呼ばれる鐮形状の錠剤を示し、図 11 (b) に示す錠剤は、一般に、

バレット (BULLET) と呼ばれる砲弾形状の錠剤を示し、図 11 (c) に示す錠剤は、一般に、ハーフ ムーン (HALF MOON) と呼ばれる半月形状の錠剤を示し、図 11 (d) に示す錠剤は、一般に、シェルド (SHELD) と呼ばれる貝殻形状の錠剤を示し、図 11 (e) に示す錠剤は、一般に、ハート (HEART) と呼ばれるハート形状の錠剤を示し、又、図 11 (f) に示す錠剤は、一般に、スター (STAR) と呼ばれる星形状の錠剤を示している。

(比較例 3)

実験例 2 と同様にして製造した顆粒に、滑沢剤 L として、ステアリン酸マグネシウムを使用し、1 錠剤の全重量に対し、ステアリン酸マグネシウムが、1.0 重量%となるように添加し、V 型混合機を用いて良く混合した後、実験例 1 で用いた杵 3、4 と臼 2 とを用い、内部滑沢法により、滑沢剤 L として、ステアリン酸マグネシウムを均一に混練した顆粒を、1 分間に回転テーブル 1 を 30 回、回転させる速度で、連続して、打錠した。

尚、流動層造粒機としては、グラット社製 WSG 15 型を使用し、打錠機の本体としては、畑製作所 HATA HT-X20 を使用した。

【0098】

実験例 2 及び比較例 3 の各々について、図 7 ～ 図 11 の各々に示す錠剤の雌型を構成する杵と臼とを各々用い、5 時間、連続打錠し、経時的に、得られた錠剤をサンプリングし、製造された錠剤の表面の滑らかさから、スティッキングを生じた時間を判定した所、実験例 2 では、5 時間後でも、スティッキングを生じなかったのに対し、比較例 3 は、1 時間後で、既に、スティッキングを生じ、不良品が発生することが、明らかになった。

【0099】

以上の結果から、本発明に係る錠剤の製造方法は、円形錠剤を製造する場合のみならず、刻印や割線入りの錠剤又は異形錠剤を製造する際にも、好適に用いることができることが、明らかになった。

また、刻印や割線を有する錠剤についても、実験例 2 及び比較例 3 の各々と同様の実験を行った。その結果、外部滑沢式打錠機 A を用い、杵 3、4 と臼 2 とを散布室 10 内に収容し、散散布室 10 内に、図 4 (a) に示すような空気脈動波

を発生させて、杵3、4の表面及び臼2の表面に、滑沢剤Lとして、ステアリン酸マグネシウムを塗布し、このステアリン酸マグネシウムが塗布された、杵3、4の表面及び臼2を用いて、顆粒を、連続して打錠した場合の方が、内部滑沢法により、滑沢剤Lとして、ステアリン酸マグネシウムを均一に混練した顆粒を、連続して打錠した場合に比べ、製造される、刻印や割線を有する錠剤にスティッキングを生じ難いことが、明らかになった。

(発明の実施の形態3)

ここでは、上記発明の実施の形態1に示すロータリ打錠機Aを用いて、有効成分を含む顆粒(いわゆる、マイクロカプセル)を含有する錠剤(マルチプルユニット錠)を製造した例を示す。

(表面に皮膜が形成された顆粒の製造)

1) 参考例1(有効成分として、テオフィリンを含有する徐放性マイクロカプセル顆粒の製造)

まず、遠心流動コーティング装置(CF-360型、フロイント産業社製)を用いて、核粒子として、球形造粒結晶セルロース(商品名:セルフィア、旭化成製)900gにテオフィリン50g、とうもろこしでんぷん25g、粉糖25gの混合物を定量供給装置より、質量流速10g/分(min)の割合で、添加しながら、ヒドロキシプロピルセルロース(商品名:HPCL、日本曹達社製)5gを溶解したエタノール溶液100gを質量流速5g/分(min)の割合でスプレーし、練合-造粒した後、顆粒を取り出し、60℃で1時間(hr)、静置乾燥して、素顆粒を得た。

【0100】

【外1】

次に、以上により製造した、この素顆粒1.0kgを遠心流動コーティング装置に入れ、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー(商品名:Eudragit RS、Röhm Pharma社製)100gを溶解したエタノール溶液2000gを噴霧コーティングした後、60℃で12時間、通風乾燥して、徐放性マイクロカプセル顆粒を得た(以下、以上により製造した徐放性マイクロカプセル顆粒を参考例1という)。

【0101】

【外2】

2) 参考例2 (腸溶解性皮膜を形成したマイクロカプセルの製造)

参考例1で得た素顆粒1.0kgを、遠心流動コーティング装置 (CF-360型、フロイント産業社製) に入れ、50メッシュ乳糖 (商品名: DMV-50M、Pharmatose社製) 300gに、乾燥固体基準で、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー (商品名: Eudragit L30D、Röhm Pharma社製) 180g、トリアセチン (有機合成薬品工業社製) 18g、タルク90gからなる水分散液1500mlを毎分6mlの割合でスプレーしながら60%まで成膜したのち、60℃で12時間 (h)、通風乾燥して腸溶解性マイクロカプセルを得た (以下、以上により製造した腸溶解性マイクロカプセル顆粒を参考例2という)。

【0102】

(実験例3)

参考例1の徐放性マイクロカプセル顆粒1kgに直打用乳糖 (商品名: タブレットース、太陽化学社製) 700g、結晶セルロース (商品名: Avicel PH101、旭化成社製) 300gを混合して打錠用顆粒を得た。

次に、上杵3として、割線入り平杵を用いて、打錠圧力を、各々、500kg/パンチ (Punch)、1000kg/パンチ (Punch)、1500kg/パンチ (Punch) にて、空気脈動波を散布室8に発生させた状態で、乾式で、滑沢剤Lとしてステアリン酸マグネシウム (堺化学社製) を、噴霧して、臼1の内表面、上杵3の下端面3s、下杵4の上端面4sに滑沢剤を均一に塗布した状態で、打錠用顆粒を打錠して、割線入り徐放性マイクロカプセル錠 (マルチプルユニット錠) を得た。

【0103】

この割線入り徐放性マイクロカプセル錠 (マルチプルユニット錠) に含まれるステアリン酸マグネシウムの含有量を、マグネシウムを原子吸光光度計により測定することにより調べた所、この割線入り徐放性マイクロカプセル錠 (マルチプルユニット錠) に含まれるステアリン酸マグネシウムの含有量は、0.07重量%であった。

【0104】

尚、この実験では、空気脈動波として、周波数が、1 Hz 以上 10 Hz 以下のものであって、外気に対して、谷が 10%～5% 程度低く、山が、外気圧と同じか、やや低い圧となるものを使用した。

(実験例 4)

参考例 2 の腸溶解性マイクロカプセル 500 g に直打用乳糖 350 g、結晶セルロース 150 g を混合して打錠用顆粒を得た。

【0105】

次に、発明の実施の形態 1 で示す、ロータリ式打錠機 A を用い、上杵 3 として、割線入り平杵を用いて、打錠圧力を、各々、500 kg/パンチ (Punch)、1000 kg/パンチ (Punch)、1500 kg/パンチ (Punch) にて、空気脈動波を散布室 8 に発生させた状態で、乾式で、滑沢剤 L としてステアリン酸マグネシウム (堺化学社製) を、噴霧して、臼 1 の内表面、上杵 3 の下端面 3 s、下杵 4 の上端面 4 s に滑沢剤を均一に塗布した状態で、打錠用顆粒を打錠して、割線入り腸溶解性マイクロカプセル錠 (マルチプルユニット錠) を得た。

【0106】

尚、この実験では、空気脈動波として、周波数が、1 Hz 以上 10 Hz 以下のものであって、外気に対して、谷が 10%～5% 程度低く、山が、外気圧と同じか、やや低い圧となるものを使用した。

比較例 4 及び比較例 5 は、従来の内部滑沢法により、割線入り徐放性マイクロカプセル錠 (マルチプルユニット錠) を製造した例を示す。

(比較例 4)

参考例 1 の徐放性マイクロカプセル顆粒 1 kg に直打用乳糖 700 g、結晶セルロース 280 g、滑沢剤 L として、ステアリン酸マグネシウム 20 g を混合して打錠用顆粒を得た。

【0107】

次に、割線入り平杵を用いて、500 kg/パンチ (Punch)、1000 kg/パンチ (Punch)、1500 kg/パンチ (Punch) にて、打錠

して、割線入り徐放性マイクロカプセル錠（マルチプルユニット錠）を得た。

（比較例 5）

参考例 2 の腸溶解性マイクロカプセル顆粒 1 k g に直打用乳糖 700 g、結晶セルロース 280 g、滑沢剤 L としてステアリン酸マグネシウム 20 g を混合して打錠用顆粒を得た。

【0108】

次に、割線入り平杵を用いて、500 k g / パンチ（Punch）、1000 k g / パンチ（Punch）、1500 k g / パンチ（Punch）にて、打錠して、割線入り徐放性マイクロカプセル錠を得た。

（比較例 6）

比較例 6 では、従来の内部滑沢法により、割線入り徐放性マイクロカプセル錠（シングルユニット錠）を製造した。

【0109】

即ち、テオフィリン 25 g、直打用乳糖 700 g、結晶セルロース 265 g、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム 10 g を混合して打錠用顆粒を得た。

次に、割線入り平杵を用いて、500 k g / パンチ（Punch）、1000 k g / パンチ（Punch）、1500 k g / パンチ（Punch）にて、打錠して、割線入り素錠を得た。

【0110】

次に、この素錠 1000 g にエチルセルロース（商品名：エトセル、Dow Chem. 社製）100 g を分散させたエタノール分散液 2000 g をスプレーコーティングして、割線入り徐放性シングルユニット錠を得た。

次に、実験例 3、4 及び比較例 4、5 の錠剤の各々について、打錠圧力と錠剤硬度の関係を検討した。

（打錠圧力と錠剤硬度の関係）

実験例 3、4 及び比較例 4、5 の錠剤の各々について、錠剤硬度測定器（機種名：TH203CP、富山産業社製）を用いて、機械的強度（硬度）を測定した。

【0111】

結果を、表 3 及び図 12 に示す。

【0112】

【表 3】

| 打錠圧力 (kg/Punch) | 硬度 | | | |
|--------------------|-------|-------|-------|-------|
| | 実験例 3 | 実験例 4 | 比較例 4 | 比較例 5 |
| 500 | 5.0 | 5.5 | 2.0 | 2.0 |
| 1000 | 10.0 | 11.0 | 4.5 | 5.0 |
| 1500 | 14.0 | 15.0 | 9.0 | 9.5 |

【0113】

表 3 及び図 12 の結果より、比較例 4 及び 5 では、実用的な硬度（一般に、3.7 kg～7.0 kg の圧力で壊れる位の硬さは必要とされている。）を有する錠剤を得るには 1000 kg/パンチ（Punch）以上の打錠圧力が必要であるのに対し、実験例 3、4 によれば、500 kg/パンチ（Punch）の打錠圧力においても、十分な硬度が得られていることが判った。

【0114】

この結果より、本発明によれば、従来法よりも低圧で実用的な硬度を有した錠剤の製造が可能であることが、明らかになった。

（溶出試験）

実験例 3 及び実験例 4 で、500 kg/パンチ（Punch）の打錠圧力で製造した錠剤（以下、各々、実験例 5、実験例 6 という。）と、比較例 4 及び比較例 5 で、1000 kg/パンチ（Punch）の打錠圧力で打錠した錠剤（以下

、各々、比較例 7、比較例 8 という。) を溶出試験用試料として使用した。

【0115】

溶出試験は、日本薬局方第 11 版の溶出試験法に記載の回転バスケット法に従い、試料を最初の 2 時間は日本薬局方第 1 液にて溶出率を求め、2 時間後に引き上げて同じく第 2 液に移し、再び溶出率を求めた。

結果を、表 4 及び図 13 に示す。

【0116】

【表 4】

| 溶出時間 (hr) | 実験例 5 | 比較例 7 | 参考例 1 | 実験例 6 | 比較例 8 | 参考例 2 |
|--------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0.25 | 5 | 15 | 5 | 0 | 30 | 0 |
| 0.50 | 12 | 40 | 10 | 0 | 70 | 0 |
| 0.75 | 15 | 65 | 15 | 0 | 95 | 0 |
| 1.00 | 22 | 80 | 20 | 0 | 100 | 0 |
| 1.50 | 30 | 95 | 30 | 0 | 100 | 0 |
| 2.00 | 41 | 100 | 40 | 2 | 100 | 1 |
| 2.50 | 51 | 100 | 50 | 55 | 100 | 60 |
| 3.00 | 61 | 100 | 60 | 100 | 100 | 100 |
| 4.00 | 82 | 100 | 80 | 100 | 100 | 100 |
| 5.00 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |

【0117】

表 4 及び図 13 の結果より、実験例 5 及び実験例 6 の錠剤の各々は、徐放性マイクロカプセル顆粒（参考例 1）、腸溶解性マイクロカプセル顆粒（参考例 2）の各々と同様の溶出挙動を示すことが判った。上記した、打錠圧力と錠剤硬度の関係と、この実験結果とにより、実験例 5 及び実験例 6 では、低い打錠圧で打錠できる結果、打錠の際に、マイクロカプセル顆粒の表面に形成した皮膜に破損が

起きていないことが、明らかになった。一方、比較例 7 及び比較例 8 の錠剤は、各々、徐放性機能、腸溶解性機能を喪失していることが判った。

(分割錠の溶出試験)

次に、実験例 5 及び実験例 6 の錠剤を 2 分割した錠剤と比較例 6 で得た錠剤を 2 分割した錠剤を溶出試験用試料として、上記した溶出試験と同様の方法にて、溶出率を求めた。

【0118】

結果を、表 5 及び図 14 に示す。

【0119】

【表 5】

| 溶出時間 (hr) | 実験例 5 | 実験例 5 (分割) | 実験例 6 | 実験例 6 (分割) | 比較例 6 | 比較例 6 (分割) |
|--------------|-------|---------------|-------|---------------|-------|---------------|
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0.25 | 5 | 7 | 0 | 0 | 5 | 40 |
| 0.50 | 12 | 13 | 0 | 0 | 10 | 75 |
| 0.75 | 15 | 16 | 0 | 0 | 15 | 90 |
| 1.00 | 22 | 23 | 0 | 0 | 20 | 100 |
| 1.50 | 30 | 41 | 0 | 1 | 30 | 100 |
| 2.00 | 41 | 52 | 2 | 3 | 40 | 100 |
| 2.50 | 51 | 64 | 55 | 60 | 50 | 100 |
| 3.00 | 61 | 83 | 100 | 100 | 60 | 100 |
| 4.00 | 82 | 100 | 100 | 100 | 80 | 100 |
| 5.00 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |

【0120】

表 5 及び図 14 の結果より、実験例 5、実験例 6 の錠剤は 2 分割にしても、各々、徐放性マイクロカプセル顆粒（参考例 1）、腸溶解性マイクロカプセル顆粒（参考例 2）の各々と同様の溶出挙動を示しており、各々、徐放性機能、腸溶解

性機能を有しているのに対し、比較例 6 で得た錠剤は 2 分割すると、その機能を喪失することが、明らかになった。

【0121】

以上の実験結果により、本発明に係る錠剤（マルチプルユニット錠）は、2 分割しても、徐放性機能、腸溶解性機能が失われていないことが、明らかになった。

尚、発明の実施の形態 3 では、顆粒の表面に皮膜が施されたマルチプルユニット錠を例にして説明したが、これは、単に例示であって、本発明に係る錠剤の製造方法は、低い打錠圧で、実用的な硬度を有する錠剤が製造できるので、錠剤中に含まれる、顆粒の破壊や塑性変形を起こすことなく、錠剤中に、基剤マトリックス中に有効成分を含有させている顆粒を含むマルチプルユニット錠を製造することができる。

【0122】

更に、散布室 8 に噴霧する滑沢剤の量を、発明の実施の形態 1 と同様に、極めて、少ない量とすれば、錠剤の内部には滑沢剤を含まず、しかも、錠剤の表面に、滑沢剤が微量しか存在しな錠剤を製造できるので、錠剤の崩壊時間が遅延することがない。従って、この錠剤（素錠）は、裸錠として用いれば、速溶錠となるので、口腔内速溶錠のように、目的とする部位で、直ちに、錠剤が崩壊することが要求される錠剤として適しており、また、表面に、目的の部位で溶けるフィルムコートを施せば、フィルムコートが溶けると、錠剤本体も、直ちに、目的の部位で溶けるので、目的の部位で溶けることが要求される錠剤として好適に使用に供することができる。

【0123】

また、本発明者等は、実験例 1～4 で作製した錠剤の崩壊時間又は有効成分の溶出時間を測定した所、錠剤の崩壊時間又は有効成分の溶出時間の標準偏差が、平均崩壊時間又は有効成分の平均溶出時間の 10% 以内であることが判った。

また、この例では、遠心流動コーティング装置を用いて、錠剤中に含有させる顆粒を製造した例を示したが、所望の粒径の顆粒を造粒する工程において、温風導入管に、所定の周期で強くなったり弱くなったりする温風を発生させ、造粒工

程において、造粒する粉体及び造粒途中物の一部が、絶えず、スクリーンに、落下、堆積するようにして造粒し、その後、造粒物に、コーティング液を噴霧して、造粒物の表面に、皮膜を形成してもよい。これは、所望の粒径の顆粒を造粒する工程において、温風導入管に、所定の周期で強くなったり弱くなったりする温風を発生させ、造粒工程において、造粒する粉体及び造粒途中物の一部が、絶えず、スクリーンに、落下、堆積するようにして造粒すると、通常の、定常の温風を用いて、造粒する粉体及び造粒途中物を流動化して製造される造粒物に比べ、比容積の小さい造粒物を製造することができ、造粒物が固くなり、打錠の工程に於て、造粒物が壊れ難くなり、これにより、造粒物の表面に施した皮膜が壊れ難くなるからである。

【0124】

尚、造粒物に皮膜を形成する工程は、上記流動層コーティング法に限定されることはなく、Panコーティング法や圧縮コーティング法によって行ってもよい。

また、発明の実施の形態1～3では、ロータリー型打錠機を例にとって説明したが、これは、例示であって、本発明に係る錠剤の製造方法は、ロータリー型打錠機その他、エキセントリック型錠剤機等の単発錠剤機等の打錠機を用いても実施可能であることを付記しておく。

【0125】

【発明の効果】

以上、詳細に説明したように、請求項1に記載の錠剤の製造方法では、臼及び上下1組の杵を、散布室内に収容し、散布室内に、空気脈動波を発生させるとともに、滑沢剤を噴霧して、散布室内に収容された臼及び上下1組の杵の表面に、前記滑沢剤を塗布するようにしている。散布室内に、空気脈動波を発生させた状態で、滑沢剤を噴霧すると、滑沢剤は、空気脈動波に混和する。このような、滑沢剤が、臼及び上下1組の杵の表面に付着し難い環境下で、滑沢剤を、臼及び上下1組の杵の表面に付着させるようにすると、臼及び上下1組の杵の表面に、滑沢剤が、むらにならないように、万遍なく付着する。

【0126】

これにより、錠剤を製造する際に、成形材料が、臼や上下 1 組の杵に付着し難くなるので、この錠剤の製造方法によれば、製造される錠剤に、スティッキング等が生じ難い。

更に、臼及び上下 1 組の杵の表面に、滑沢剤が、むらにならないように、万遍なく付着する結果、錠剤 1 錠当りに使用する滑沢剤の使用量を、従来の内部滑沢法や外部滑沢法に比べ、著しく減らしても、製造される錠剤に、スティッキング等が生じ難い。

【0127】

これにより、錠剤の表面に、滑沢剤が僅かに付着しているだけの錠剤を製造することができるので、この錠剤の製造方法に従って製造される錠剤は、滑沢剤の撥水性が原因して、錠剤の崩壊時間が遅延するという現象が、生じない。

従って、この錠剤の製造方法に従えば、生体の標的部位等の目的の部位で、直ちに、錠剤が崩壊する錠剤を製造することができる。

【0128】

また、この錠剤の製造方法では、成形材料中に、滑沢剤が含まれていないため、錠剤を臼及び上下 1 組の杵とを用いて打錠する際に、打錠圧を従来の打錠圧より低くしても、実用的な硬度を有する錠剤を製造することができる。

これにより、錠剤中に、皮膜を表面に有する顆粒を含む錠剤を製造しても、顆粒の表面に設けられた皮膜を破壊することがない。

【0129】

また、錠剤中に、基剤マトリックス中に有効成分を含有させた顆粒を有する錠剤を製造しても、錠剤中に含まれるマトリックスの機能が損なわれない。

請求項 2 に記載の錠剤の製造方法では、打錠する錠剤の一錠当りの使用量を、0.0001 重量%以上 0.1 重量%未満としても、杵や、臼に、打錠する成形材料が付着し難い。これにより、製造される錠剤にスティッキング等が発生するのを防止しつつ、長時間、安定して、連続打錠することができるので、工業的な錠剤の製造方法として実施することができる。且つ、打錠された錠剤には、その表面に僅かに滑沢剤が付着しているに過ぎないので、錠剤本体の崩壊時間が延長したり、硬度が低下したりすることがない、錠剤を製造することができる。

【0130】

特に、本発明に係る錠剤の製造方法は、口腔内速溶錠のように、目的とする部位で、直ちに、錠剤が崩壊することが望まれる錠剤の工業的な製造方法として、好適に用いることができる。

また、請求項3に記載の錠剤の製造方法では、低い打錠圧で実用的な硬度を有する錠剤が製造できるので、顆粒を含有する錠剤を、有効成分（主薬）を含む部分の表面に、持続性、徐放性、速放性、胃溶解性、腸溶解性、苦み防止などの目的で皮膜の構造、材料や、基剤マトリックスの構造、材料を、特に、工夫しなくても、皮膜が破れることなく、また、顆粒が破壊されたり、塑性変形を起こしたりするという現象を生じることなく、錠剤化することができる。

【0131】

請求項4に記載の錠剤の製造方法では、一回の打錠に用いる滑沢剤の噴霧量を、極めて、少なくしても、スティッキング等を生じることなく錠剤を製造することができるので、錠剤（素錠）の表面に、わずかな滑沢剤が付着しているだけで、錠剤内部に滑沢剤を殆ど含まないため、錠剤の崩壊時間が遅延したりすることがない。

【0132】

しかも、低い打錠圧で、錠剤を製造しているので、錠剤内部に含まれる、顆粒が、打錠時に、破壊されたり、塑性変形を起こすという現象が生じ難いので、顆粒に施した機能が損なわれ難い。

従って、この錠剤の製造方法を用いれば、有効成分を含有する顆粒を含有する錠剤（素錠）は、裸錠として用いれば、速溶錠となるので、口腔内速溶錠のように、目的とする部位で、直ちに、錠剤本体が崩壊し、且つ、有効成分を含有する顆粒が、所定の目的の機能を発揮して溶解することが要求される錠剤を容易に製造できる。また、表面に、目的の部位で溶けるフィルムコートを施せば、フィルムコートが溶けると、錠剤本体が、直ちに、目的の部位で崩壊し、且つ、有効成分を含有する顆粒が、所定の目的の機能を発揮し溶解することが要求される錠剤を容易に製造することができる。

【0133】

請求項5に記載の錠剤の製造方法では、錠剤を低い打錠圧で製造できるので、錠剤中に含ませる顆粒が皮膜で覆われたものであっても、皮膜を破壊することなく、錠剤化できる。

請求項6に記載の錠剤の製造方法では、錠剤を低い打錠圧で製造できるので、錠剤中に含ませる顆粒が基剤マトリックス中に有効成分を含有させているものであっても、基剤マトリックスの機能を破壊することなく、錠剤化できる。

【0134】

請求項7に記載の錠剤の製造方法では、打錠工程において、杵や臼に成形材料が付着せず、製造する錠剤にスティッキング等が生じないことを利用して、連続打錠するようにしているので、工業的生産が可能になる。

請求項8に記載の錠剤の製造方法では、刻印や割線入りの錠剤又は異形錠剤の雌型を構成する杵及び臼に、空気脈動波を発生させた散布室内で、杵の表面及び臼の表面に、滑沢剤を塗布するようにしたので、従来の外部滑沢法に比べ、杵の表面及び臼の表面に、滑沢剤を均一に塗布できる。この結果、刻印や割線入りの錠剤又は異形錠剤を打錠する工程において、杵の表面及び臼の表面に、成形材料が付着し難くなり、製造される刻印や割線入りの錠剤又は異形錠剤に、スティッキングや、キャッピングや、ラミネーティング等を生じ難い。

【0135】

請求項9に記載の錠剤の製造方法では、成形材料を打錠する工程の打錠圧を、低圧にしているので、錠剤中に含ませる顆粒が皮膜で覆われたものであっても、皮膜を破壊することなく、錠剤化できる。また、錠剤中に含ませる顆粒が基剤マトリックス中に有効成分を含有させているものであっても、基剤マトリックスの機能を破壊することなく、錠剤化できる。

【0136】

請求項10に記載の錠剤は、錠剤の内部に滑沢剤を含まず、しかも、錠剤の表面に、滑沢剤が微量しか存在しないので、錠剤の崩壊時間が遅延することがない。

このため、この錠剤（素錠）は、裸錠として用いれば、速溶錠となるので、口腔内速溶錠のように、目的とする部位で、直ちに、錠剤が崩壊することが要求さ

れる錠剤として適しており、また、表面に、目的の部位で溶けるフィルムコート
を施せば、フィルムコートが溶けると、錠剤本体も、直ちに、目的の部位で溶け
るので、目的の部位で溶けることが要求される錠剤として好適に使用に供するこ
とができる。

【0137】

請求項11に記載の錠剤は、錠剤の内部に滑沢剤を含まず、錠剤の表面に滑沢
剤が微量しか存在しないので、滑沢剤の持つ撥水性が原因して、錠剤の崩壊時間
が遅延するという問題が生じない。このため、有効成分を含有する顆粒を含有す
る錠剤（素錠）は、裸錠として用いれば、速溶錠となるので、口腔内速溶錠のよ
うに、目的とする部位で、直ちに、錠剤本体が崩壊し、且つ、有効成分を含有す
る顆粒が、所定の目的の機能を発揮して溶解することが要求される錠剤として適
しており、また、錠剤の表面に、目的の部位で溶けるフィルムコートを施せば、
フィルムコートが溶けると、錠剤本体が、直ちに、目的の部位で崩壊し、且つ、
有効成分を含有する顆粒が、所定の目的の機能を発揮し溶解することが要求され
る錠剤として好適に使用に供することができる。

【0138】

請求項12に記載の錠剤は、有効成分を含有する部分を皮膜で覆った顆粒同士
を結合するとともに、増量のために用いられている賦形剤中に滑沢剤を含んでい
ないため、滑沢剤の持つ撥水性が原因して、錠剤の崩壊時間が遅延するという問
題が生じない。したがって、この錠剤は、裸錠として用いれば、速溶錠となるの
で、口腔内速溶錠のように、目的とする部位で、直ちに、錠剤本体が崩壊し、且
つ、有効成分を含有する顆粒の表面に施された皮膜が、所定の目的の機能を発揮
するので、例えば、持効錠とすることが要求される錠剤として適している。

【0139】

請求項13に記載の錠剤は、基剤マトリックス中に有効成分を含有させている
顆粒同士を結合するとともに、増量のために用いられている賦形剤中に滑沢剤を
含んでいないため、滑沢剤の持つ撥水性が原因して、錠剤の崩壊時間が遅延する
という問題が生じない。したがって、この錠剤は、裸錠として用いれば、速溶錠
となるので、口腔内速溶錠のように、目的とする部位で、直ちに、錠剤本体が崩

壊し、且つ、基剤マトリックス中に有効成分を含有させている顆粒が、所定の目的の機能を発揮するので、例えば、持効錠とすることが要求される錠剤として適している。

【0140】

請求項 14 に記載の錠剤は、錠剤の表面に、滑沢剤を微量しか存在しないため、崩壊時間が遅延したりすることがない。

従って、この錠剤は、有効成分を含有する顆粒を含有する錠剤（素錠）は、裸錠として用いれば、速溶錠となるので、口腔内速溶錠のように、目的とする部位で、直ちに、錠剤本体が崩壊し、且つ、有効成分を含有する顆粒が、所定の目的の機能を発揮して溶解することが要求される錠剤として、尚一層、適しており、また、錠剤の表面に、目的の部位で溶けるフィルムコートを施せば、フィルムコートが溶けると、錠剤本体が、直ちに、目的の部位で崩壊し、且つ、有効成分を含有する顆粒が、所定の目的の機能を発揮し溶解することが要求される錠剤として、尚一層、好適に使用に供することができる。

【0141】

請求項 15 に記載の錠剤は、割線を有するので、割線に従って錠剤を容易に分割できる。これにより、患者の体重、年齢等に基づいた、最適な薬剤の投与量を、患者に服用させることができる。

請求項 16 に記載の錠剤は、錠剤本体の形状が異形であるので、この形状により、容易に薬剤を識別できる。このため、投薬ミスを生じ難い。

【0142】

請求項 17 に記載の錠剤では、滑沢剤として、ステアリン酸マグネシウムを用いているので、錠剤に含まれる滑沢剤の含有量を容易に測定できる。

請求項 18 に記載の錠剤は、錠剤本体（素錠）の表面に、滑沢剤が均一に付着しているので、錠剤本体の崩壊時間又は有効成分の溶出時間にバラツキが少ない。

【0143】

これにより、錠剤間において、薬剤の効果や効果発現までの時間のばらつきがなくなる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

本発明を実施するために使用したロータリ型錠剤機の回転テーブルを中心に、その一部を拡大して概略的に示す構成図である。

【図 2】

図 1 に示す回転テーブルを中心に、その一部を拡大して概略的に示す断面図である。

【図 3】

散布室の構成を中心に示す概略的な図であり、図 3 (a) は、散布室の構成を概略的に示す構成図を、図 3 (b) は、空気脈波発生装置の構成を例示的に示す構成図である。

【図 4】

空気脈動波の具体例を示す説明図であり、図 4 (a) 及び図 4 (b) に、各々、負圧の空気脈動波の具体例を示す。

【図 5】

散布室の構成を中心に示す概略的な図であり、図 5 (a) は、散布室の構成を概略的に示す構成図を、図 5 (b) は、空気脈波発生装置の構成を例示的に示す構成図である。

【図 6】

空気脈動波の具体例を示す説明図であり、図 6 (a) 及び図 6 (b) に、各々、正圧の空気脈動波の具体例を示す。

【図 7】

実験例で製造した種々の形状の錠剤を概略的に説明する図であり、図 7 中、左欄に、各々の錠剤の概略的な平面図を、また、右欄に、各々の錠剤の概略的な側面図を示す。

【図 8】

実験例で製造した種々の形状の錠剤を概略的に説明する図であり、図 8 中、左欄に、各々の錠剤の概略的な平面図を、また、右欄に、各々の錠剤の概略的な側面図を示す。

【図 9】

実験例で製造した種々の形状の錠剤を概略的に説明する図であり、図 9 中、左欄に、各々の錠剤の概略的な平面図を、また、右欄に、各々の錠剤の概略的な側面図を示す。

【図 10】

実験例で製造した種々の形状の錠剤を概略的に説明する図であり、図 10 中、左欄に、各々の錠剤の概略的な平面図を、また、右欄に、各々の錠剤の概略的な側面図を示す。

【図 11】

実験例で製造した種々の形状の錠剤を概略的に説明する図であり、図 11 中、左欄に、各々の錠剤の概略的な平面図を、また、右欄に、各々の錠剤の概略的な側面図を示す。

【図 12】

打錠圧力と、製造される錠剤の硬度との相関関係を示すグラフである。

【図 13】

時間と、溶出率との相関関係を示すグラフである。

【図 14】

時間と、溶出率との相関関係を示すグラフである。

【図 15】

錠剤の構成を概略的に説明する説明図であり、図 15 (a) は、マルチプルユニット系の錠剤を説明する説明図、図 15 (b) 及び図 15 (c) は、マルチプルユニット系の錠剤に含まれる顆粒の構成を説明する説明図である。

【図 16】

特公昭 41-11273 号公報に記載の錠剤の製造方法を概略的に示す工程図である。

【図 17】

特開昭 56-14098 号公報に記載の従来の錠剤の製造方法を概略的に示す工程図である。

【図 18】

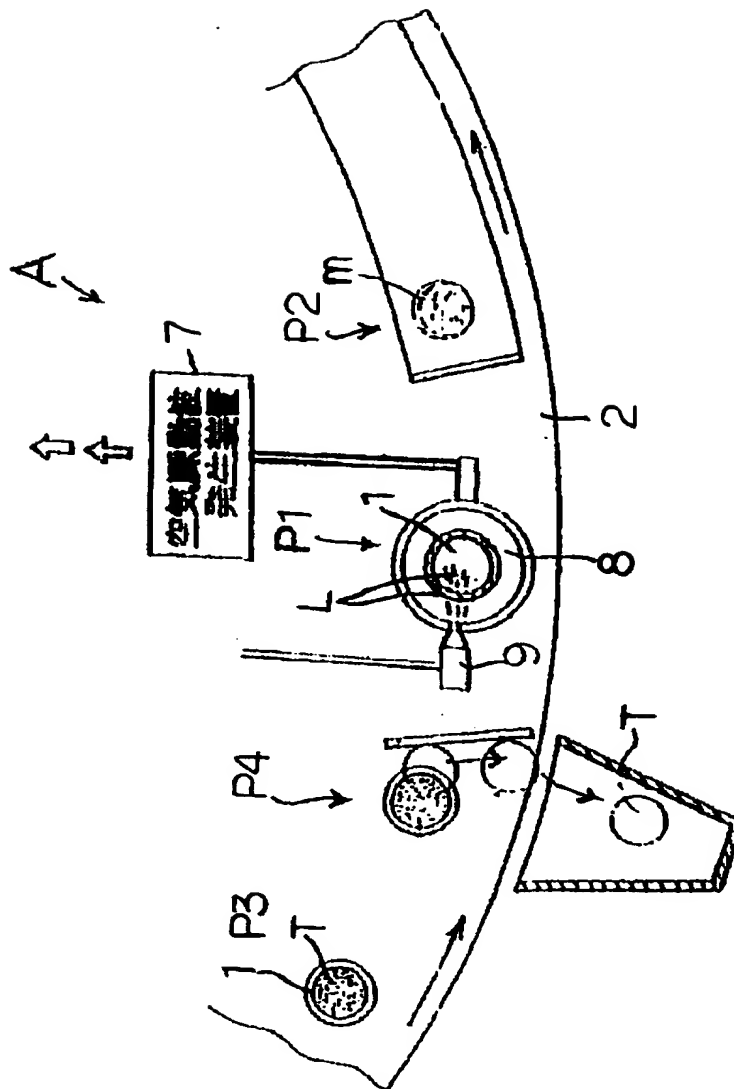
特開平 7-124231 号公報に記載の従来の錠剤の製造方法を概略的に示す工程図である。

【符号の説明】

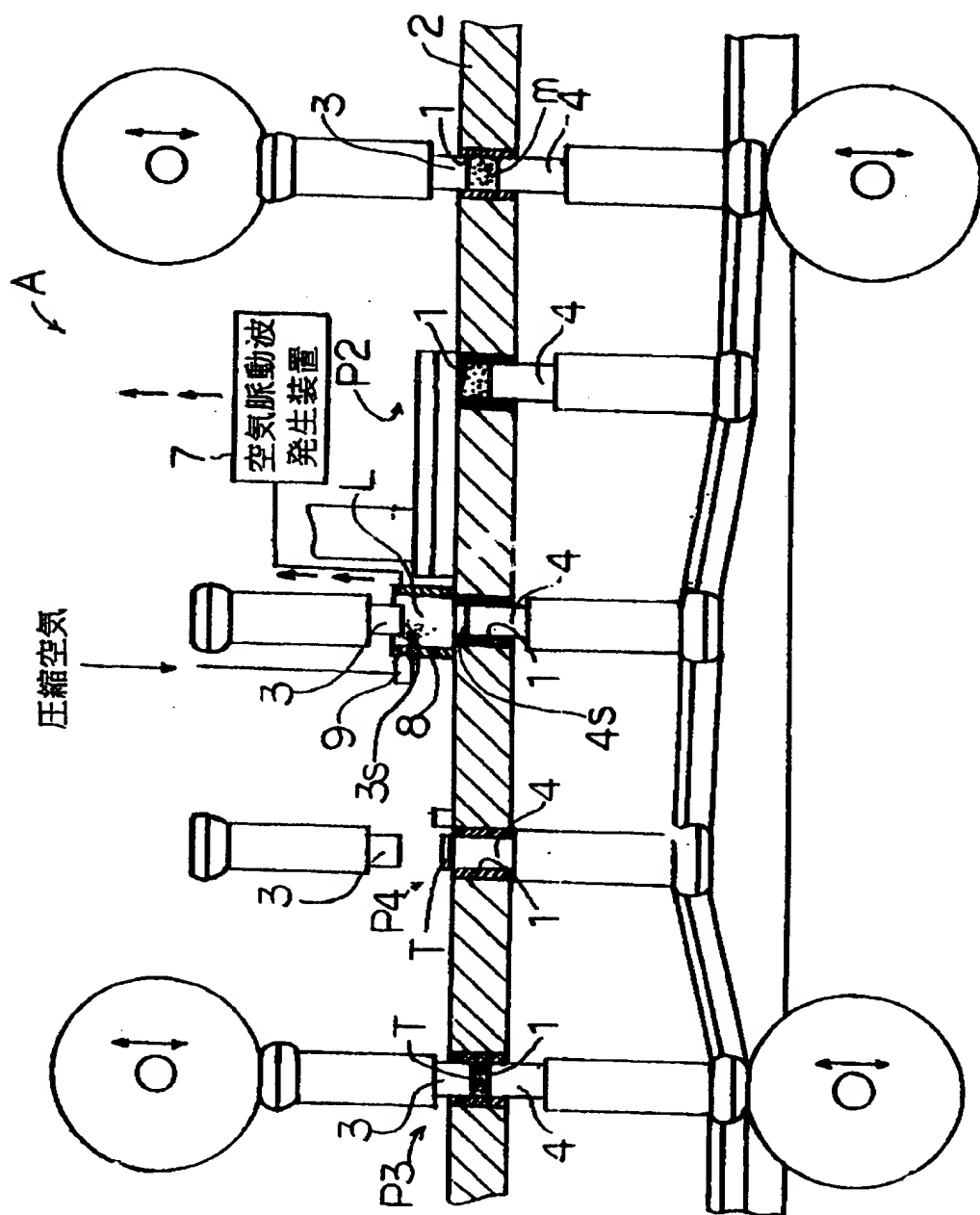
- 1 臼
- 1 s 臼の内周面
- 2 回転テーブル
- 3 上杵
- 3 s 上杵の下端面
- 4 下杵
- 4 s 下杵の上端面
- 7 空気脈動波発生装置
- 8 散布室
- 9 噴射用ノズル
- 13、14 導管
- 15 ホッパー
- 16 圧縮空気発生手段
- 71 ブロアー
- 72 筒体
- 73 弁体
- A ロータリ型錠剤機
- m 成形材料
- L 滑沢剤
- T 錠剤

【書類名】 図面

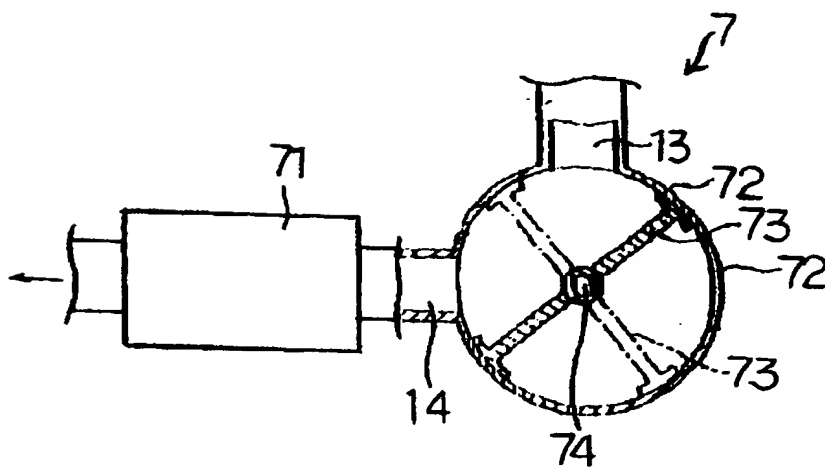
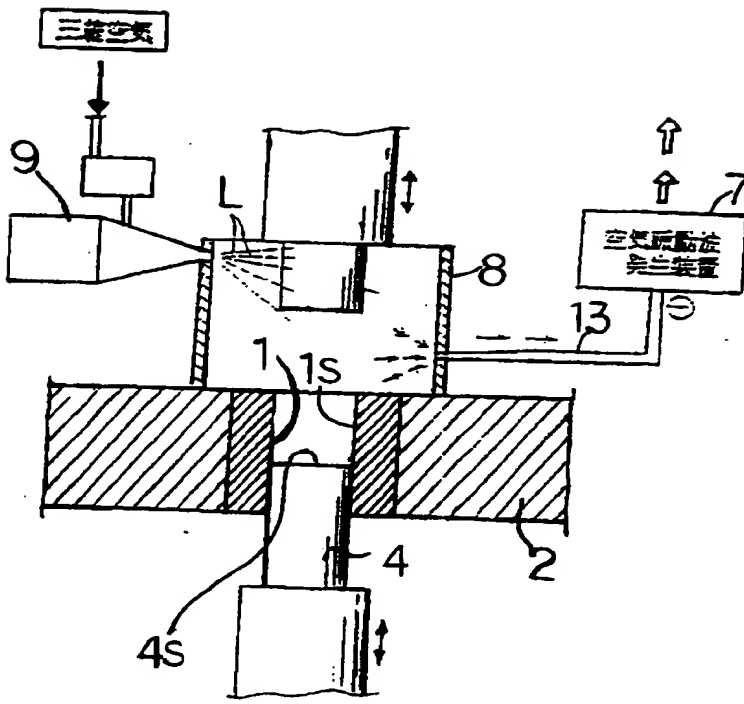
【図 1】



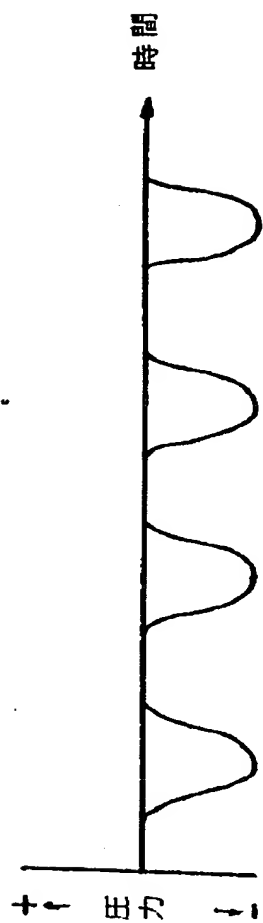
【図 2】



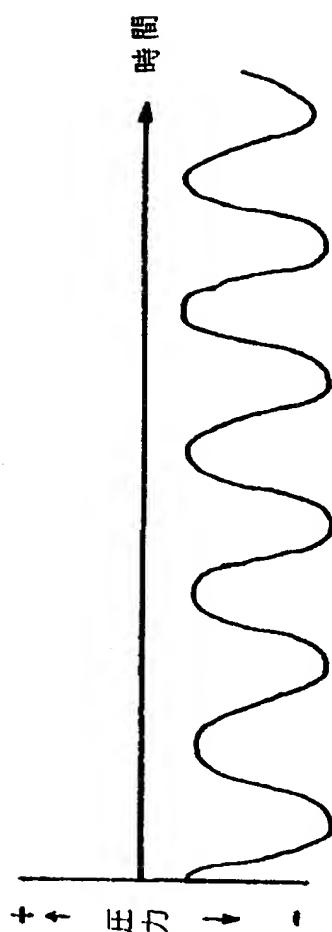
【図 3】



【图 4】

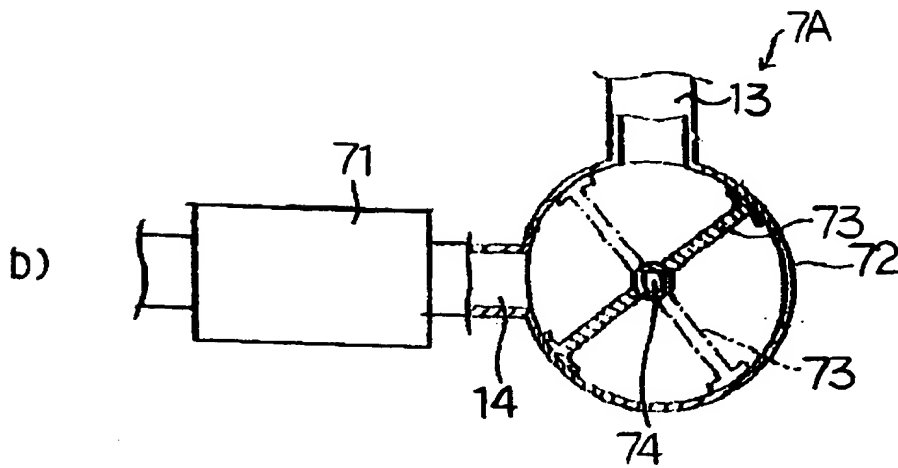
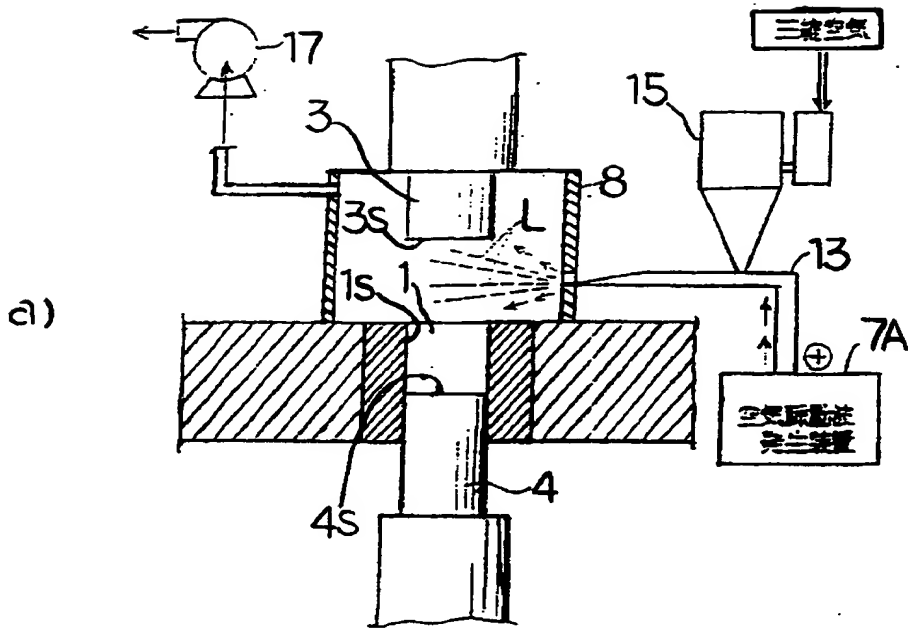


(a)

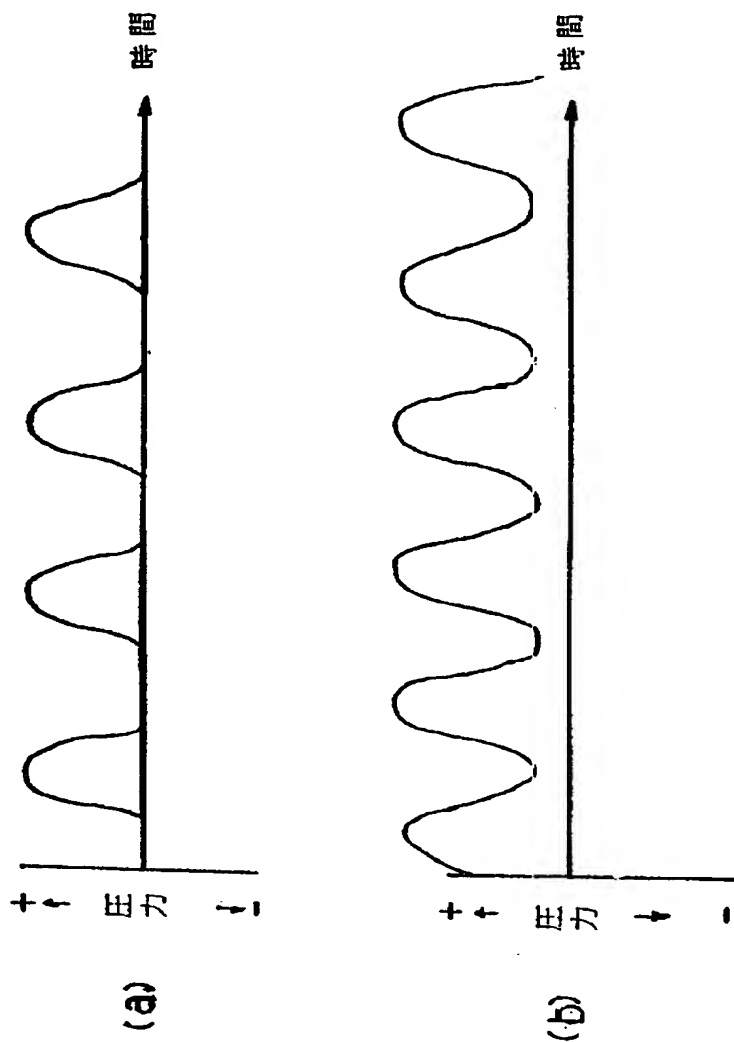


(b)

【図 5】

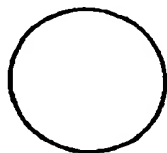


【图 6】

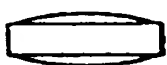
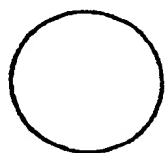


【図 7】

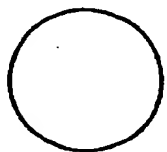
(a)



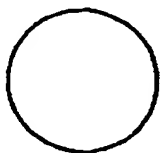
(b)



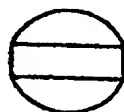
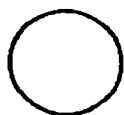
(c)



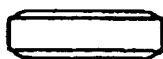
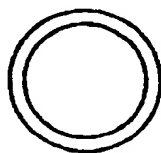
(d)



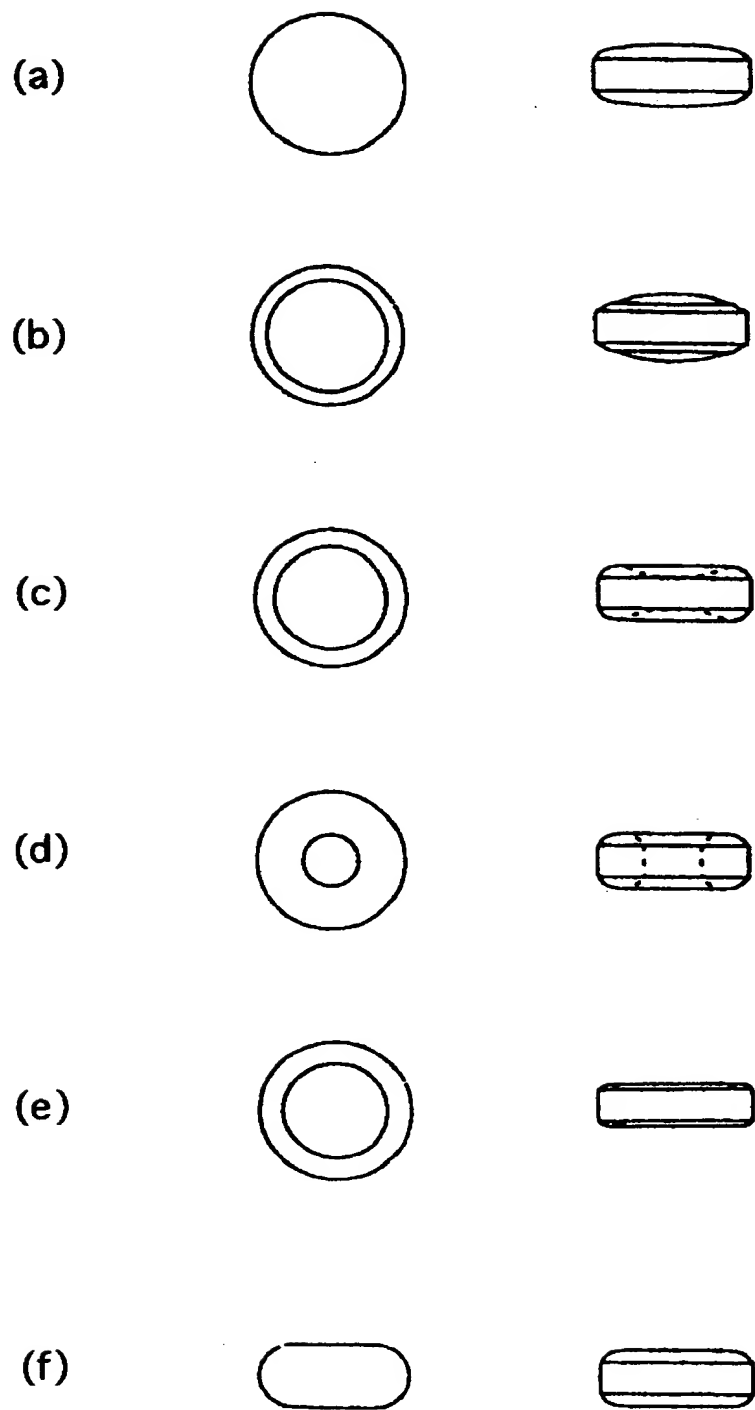
(e)



(f)

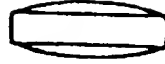


【図 8】



【図9】

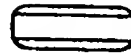
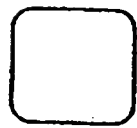
(a)



(b)



(c)



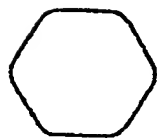
(d)



(e)



(f)

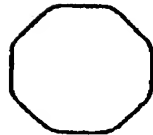


【図 10】

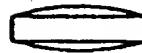
(a)



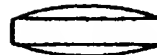
(b)



(c)



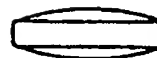
(d)



(e)



(f)

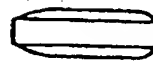


【図 11】

(a)



(b)



(c)



(d)



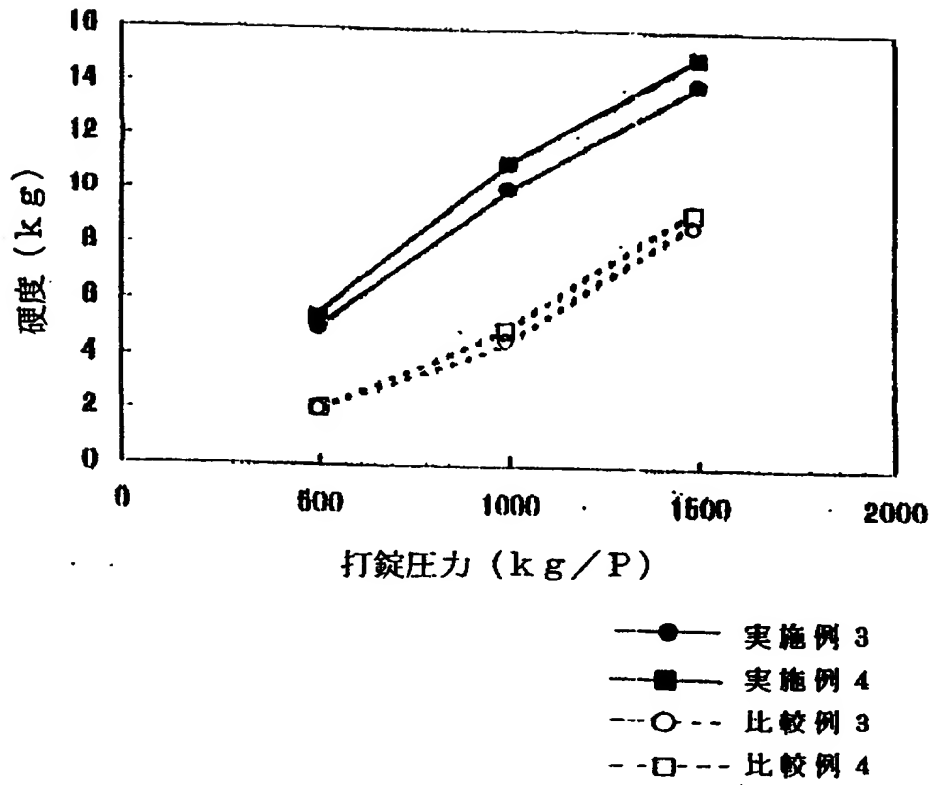
(e)



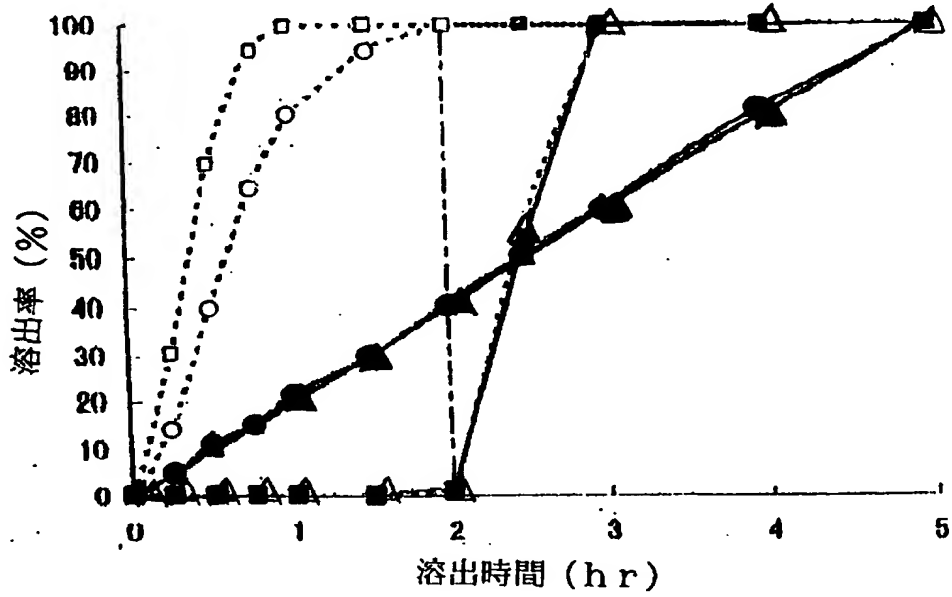
(f)



【図 12】

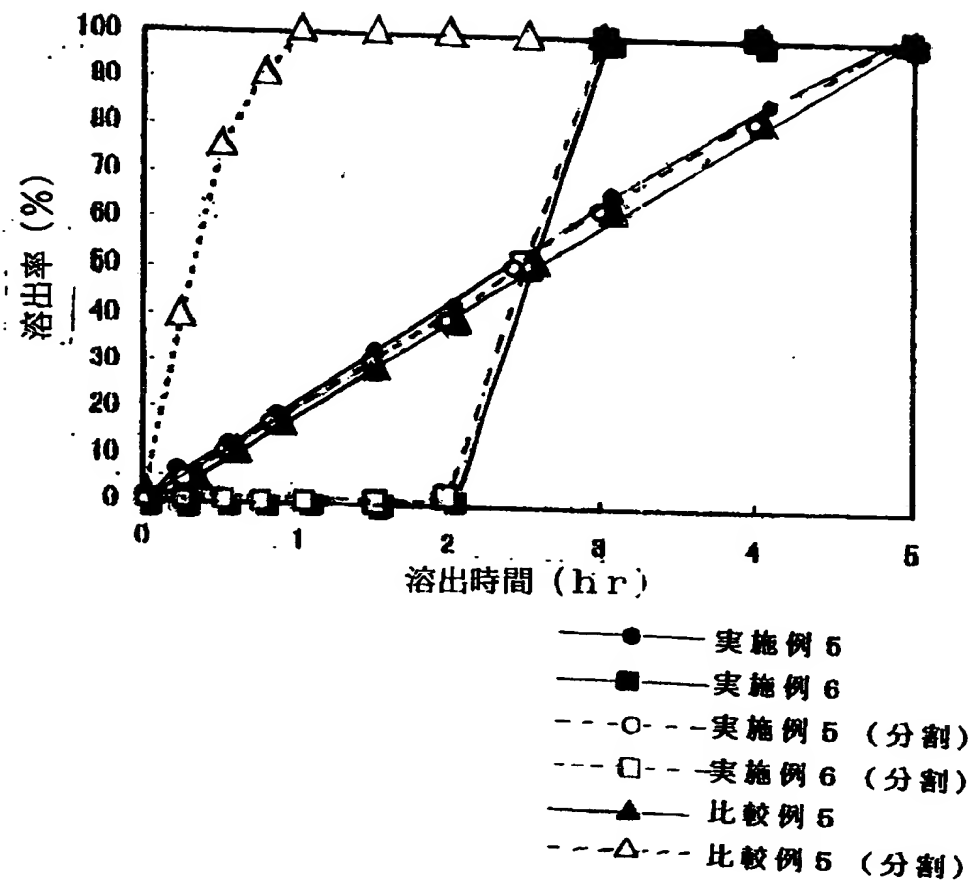


【図 13】

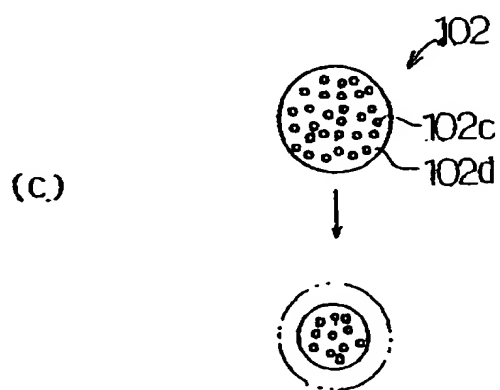
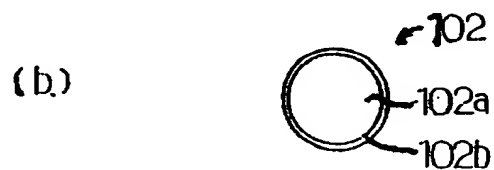
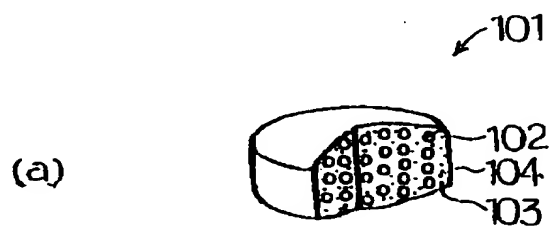


- 実施例 5
- 実施例 6
- 比較例 6
- 比較例 7
- ▲— 参考例 1
- △--- 参考例 2

【図 14】

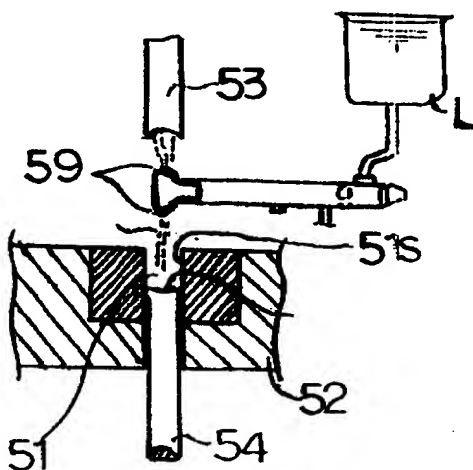


【図 15】

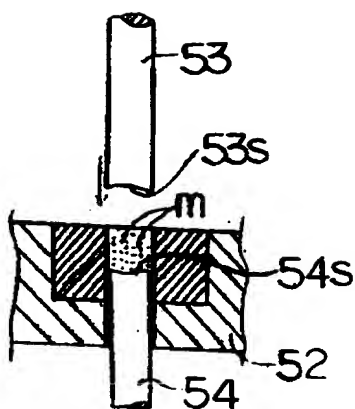


【図 16】

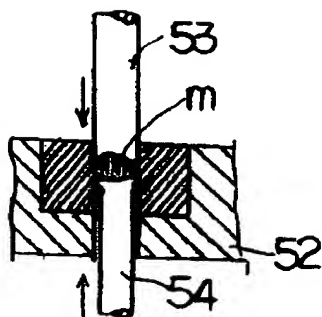
(a.)



(b)

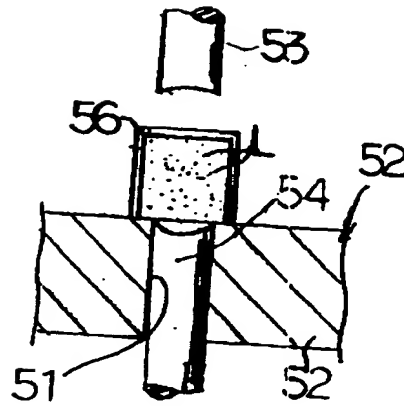


(c)

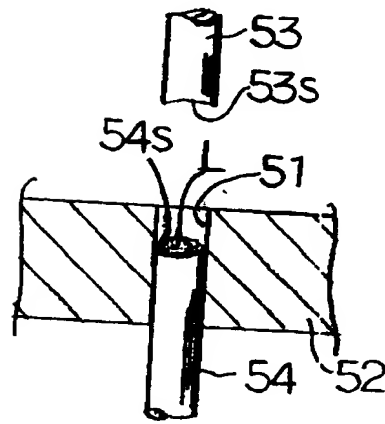


【図 17】

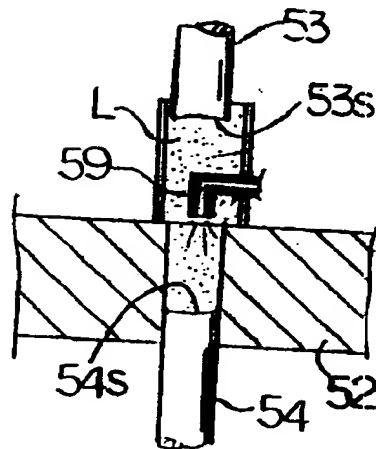
(a)



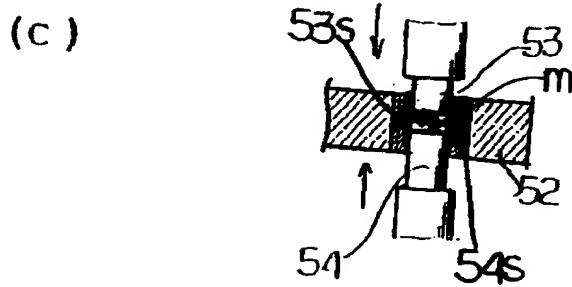
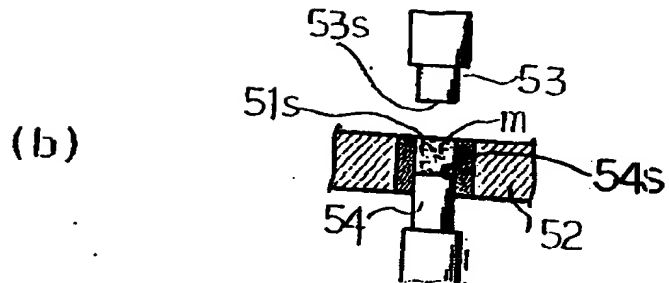
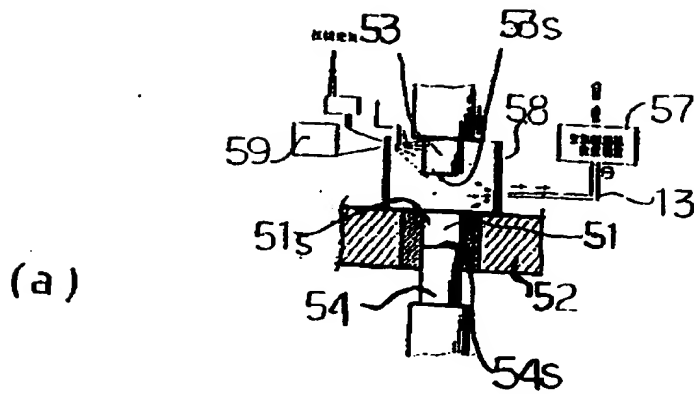
(b)



(c)



【図 18】



【書類名】要約書

【要約】

【課題】生体の標的部位で、直ちに、錠剤が崩壊する錠剤の製造方法を提供する

。

【解決手段】有効成分と賦形剤とを均一に混練した成形材料 m を準備する工程と、臼 1、杵 3、4 を、散布室 8 内に收容し、散布室 8 内に、空気脈動波を発生させるとともに、滑沢剤 L を噴霧して、散布室 8 内に收容された臼 1、杵 3、4 の表面に、滑沢剤 L を塗布する工程と、滑沢剤 L が表面に塗布された臼 1、杵 3、4 とを用いて、成形材料 m を打錠する工程とを備え、散布室 8 内に噴霧する滑沢剤 L の噴霧量を、一錠剤当り、0.0001 重量%以上 0.2 重量%以下とした

。

【選択図】図 1

【書類名】 職権訂正データ
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】 000001029

【住所又は居所】 東京都千代田区大手町1丁目6番1号

【氏名又は名称】 協和醗酵工業株式会社

【代理人】 申請人

【識別番号】 100087664

【住所又は居所】 兵庫県宝塚市栄町2丁目2番1号 ソリオ3 2階

協明国際特許事務所

【氏名又は名称】 中井 宏行

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000001029]

1. 変更年月日 1990年 8月 6日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都千代田区大手町1丁目6番1号

氏 名 協和醗酵工業株式会社